

**Komplikationen der Endoskopisch Retrograden
Cholangiopankreatographie (ERCP) sowie der
Endoskopischen Papillotomie (EPT) und ihr
Zusammenhang mit bekannten Vorerkran-
kungen und untersuchungsabhängigen
Risiken**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

فريد الجعار

FARID AL JAAR

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

3-89687-499-3

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2004

© 2004 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

Komplikationen der Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP)
sowie der Endoskopischen Papillotomie (EPT) und ihr Zusammenhang mit
bekannten Vorerkrankungen und untersuchungsabhängigen Risiken

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Farid Al Jaar
aus Beer-Sheva (Israel)

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
Leiter: Prof. Dr. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Klör

Gutachter: Prof. Dr. Padberg

Tag der Disputation: 27.07.2004

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
2 Literaturübersicht	6
2.1 Indikationen der ERCP/EPT	6
2.1.1 Indikationen der ERCP	6
2.1.2 Indikationen der EPT	9
2.2 Komplikationen der ERCP/EPT	10
2.2.1 Post-ERCP/EPT Pankreatitis	15
2.2.1.1 Inzidenz der Post-ERCP/EPT Pankreatitis	18
2.2.1.2 Pathophysiologie der Post-ERCP/EPT Pankreatitis	19
2.2.1.3 Prävention der Post-ERCP/EPT Pankreatitis	20
2.2.2 Blutung	21
2.2.3 Cholangitis	22
2.2.4 Perforation	22
2.2.5 Letalität	23
3 Material und Methoden	24
3.1 Studienaufbau	24
3.2 Patientenkollektiv	24
3.2.1 Definition der Komplikationen	25
3.3 ERCP/EPT-Ablauf; Precutting-Technik	25
3.3.1 ERCP	25
3.3.2 EPT	26
3.3.3 Precutting-Technik	27
3.4 Nachsorge	28
3.5 Statistik	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Darstellung des Patientengutes	30
4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	30
4.1.2 Untersuchungen im Gesamtkollektiv	30
4.1.2.1 Gesamtuntersuchungen pro Patient	30
4.1.2.2 Art und Anzahl der Untersuchungen	31
4.1.3 Bekannte Vorerkrankungen und Risikofaktoren	31
4.1.4 Klinische Symptome und Befunde	35
4.1.5 Art und Häufigkeit der Diagnosen	35
4.1 Untersuchungskomplikationen	41
4.2.1 Art und Anzahl der Komplikationen und deren Therapie	41
4.2.1.1 Pankreatitis und Hyperamylasämie/-lipasämie	42
4.2.1.1.1 Hyperamylasämie/-lipasämie	42
4.2.1.1.2 Pankreatitis	43
4.2.1.2 Cholangitis	43
4.2.1.3 Blutung	44
4.2.1.4 Perforation	45

5	Diskussion	46
5.1	Erfolgsraten	46
5.2	Untersuchungskomplikationen	48
5.2.1	Pankreatitis und Hyperamylasämie/-lipasämie	49
5.2.1.1	Hyperamylasämie/-lipasämie	49
5.2.1.2	Pankreatitis	52
5.2.2	Cholangitis	56
5.2.3	Blutung	58
5.2.4	Perforation	61
6	Zusammenfassung	64
7	Summary	66
8	Literaturverzeichnis	67
9	Anhang	82
10	Erklärung	83
11	Danksagung	84
12	Lebenslauf	85

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AP:	Alkalische Phosphatase
BSG :	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca.:	Circa
CP:	chronische Pankreatitis
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
D.:	Ductus
DHC:	Ductus hepatocholedochus
DP:	Ductus pancreaticus
EPT:	Endoskopische Papillotomie
ERC:	Endoskopisch Retrograde Cholangiographie
ERCP:	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie
ERP:	Endoskopisch Retrograde Pankreatographie
GGT:	Gammaglutamyltransferase
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IL-6:	Interleukin 6
MRCP:	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
PTC:	percutane transhepatische Cholangiographie
PTD:	percutane transhepatische Drainage
SOD:	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
u.a.:	unter anderem
V.a.:	Verdacht auf
z.B.:	zum Beispiel

1 Einleitung

Seit ihrer Einführung durch *McCune* 1968 [67] hat sich die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) als wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren bei Pankreas- und Gallengangserkrankungen etabliert. Zu jener Zeit berichteten er und seine Mitarbeiter über die erste erfolgreiche endoskopische Kanülierung der Papilla Vateri mit Hilfe des Eder-Duodenoskops. Ein Jahr später teilten die Japaner *Oi et al.* in Kopenhagen mit, dass es ihnen gelungen sei, über ein neues Duodenoskop regelmäßig in den Bulbus duodeni vorzudringen. Kurze Zeit später fanden die ersten Darstellungen außerhalb Japans durch *Demling* und *Classen* in Erlangen statt [28].

1973 führten *Demling* und *Classen* [21] in Deutschland sowie *Kawai* [50] in Japan eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Gallen- und Pankreaswegserkrankungen ein, nämlich die endoskopische Papillotomie (EPT) zur Entfernung von Choledochussteinen, zur Eröffnung von Papillenstenosen und der palliativen Durchtrennung von Papillentumoren [1, 14, 28, 37].

Im Laufe der Zeit erlangte die Technik zunehmend an Bedeutung, da sie zusätzlich die Grundlage zahlreicher adjuvanter diagnostischer und therapeutischer Verfahren darstellt. Dazu zählen u.a. die relativ risikoarmen Eingriffe wie die Entnahme von Zytologie- und Biopsiematerial, aber auch risikoreiche Verfahren wie Stent-Implantation, Anlage von nasobiliären Sonden, die Lithotripsie und die Sphinkter Oddi-Manometrie.

Trotz des routinemäßigen Einsatzes beider Verfahren, handelt es sich weiterhin um eine invasive Untersuchungsmethode, die einer strengen Indikationsstellung bedarf. Gerade die Einflüsse auf das Pankreas im Sinne einer Post-ERCP/EPT Pankreatitis stellen für den Untersucher auch in unserem hoch technisierten Zeitalter eine der gefürchtesten Komplikationen dar.

Die Komplikationsraten für die ERCP/EPT liegen je nach Autor zwischen 3% und 11% [7, 23, 39, 108]. Dabei kann die Komplikationshäufigkeit u.a. durch zunehmende Erfahrung des Untersuchers gesenkt werden [42].

Viele Arbeitsgruppen haben sich mit der Inzidenz, Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Prognose der ERCP/EPT Komplikationen, insbesondere der Pankreatitis, beschäftigt.

Spezielles Augenmerk wurde dabei auf die Charakterisierung von untersucher-, untersuchungs- und patientenbedingten Risikofaktoren zur Komplikationsentwicklung gerichtet.

In der vorliegenden Studie soll anhand des Patientengutes der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen die Methode der ERCP und ergänzenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren insbesondere in Bezug auf die Komplikationen des Eingriffs und ihr Zusammenhang mit bekannten Vorerkrankungen und untersuchungsabhängigen Risiken retrospektiv analysiert werden. Anschließend werden die eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen.

2 Literaturübersicht

2.1 Indikationen der ERCP/EPT

2.1.1 Indikationen der ERCP:

Seit der Einführung der ERCP hat sich ihr Indikationsspektrum enorm ausgeweitet und umfasst heute:

a) Erkrankungen des Pankreas

Verdacht auf:

- akute biliäre Pankreatitis [8, 14, 28, 30, 46, 72, 102, 109]
- chronische oder chronisch rezidivierende Pankreatitis [59, 83, 84, 109]
- Pankreastumor jeglicher Genese [14, 28, 57, 72]
- traumatische oder postoperative Pankreasläsionen [72]
- Missbildungen (z.B. Pankreas anulare [13, 28], Pankreas divisum [28])
- vor operativen Eingriffen am Pankreas [72, 110]
- Z.n. Pankreasoperation und persistierende Beschwerden [72]

b) Erkrankungen der Gallenwege [1, 6, 37, 38, 73, 85, 92]

- Ikterus mit erhöhten Cholestasewerten unklarer Ätiologie [28, 92]
- akute eitrige Cholangitis [14, 28, 110]
- Choledocholithiasis [14, 28, 57, 92]
- Choledochuszysten [89]
- Cholezystolithiasis, vor geplanter transpapilläre Litholyse von Gallenblasen-Steinen [92]
- Anlage von biliodigestiven Anastomosen [28, 92]
- Postcholecystektomie-Syndrom [28, 92, 117]: Es handelt sich hierbei um im rechten Oberbauch erstmalig oder erneut nach Cholecystektomie auftretende Beschwerden. Die Ursachen liegen in übersehener Papillenstenose, Choledochoskonkremente, Gallengangsstrikturen und abdominalen Erkrankungen anderer Genese.
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) [60, 106]

- c) Diagnostische Abklärung vor endoskopischer Therapie wie:
 - Sphinkterotomie (Papillotomie) [92]
 - Endoskopische Gallen- und Pankreasgangdrainage [14, 31]
 - Ballondilatation von Strikturen [57]
- d) sonstiges: [110]
 - Gewinnung von Galle oder Pankreassaft [59]
 - Manometrie des Sphinkter Oddi [57]

Wegen der Bedeutung als Komplikation aber auch Indikation sollen die Formen der Pankreatitis hier näher erläutert werden.

Akute Pankreatitis:

Bei der akuten Pankreatitis ist in 40-50% von einer biliären Genese auszugehen [52, 54], etwa gleich häufig ist chronischer Alkoholkonsum die Ursache. Bei ca. 20% aller Patienten mit akuter Pankreatitis ist keine unmittelbare Ursache eruierbar [52]. Es gelten als weitere seltenere Ursachen:

- Tumore [110]
- Hyperlipidämie [53, 63]
- virale Infekte (z.B. Parotitis epidemica) [110]
- Medikamente [53, 110]
- endokrine Störung wie Hyperparathyreoidismus [53, 63]
- Beatmung mit PEEP [118]
- Vorhofflimmern [48]
- endoskopische Untersuchungen besonders ERCP/EPT [6, 34, 53, 110]
- Hypercalcämie

Letztlich müssen 5-10% der akuten Pankreatitiden bei fehlender Ursache als idiopathisch bezeichnet werden.

Pathophysiologie:

Der pathophysiologische Mechanismus der akuten Pankreatitis ist weitgehend unklar. Bekannt ist, dass eine durch freie Radikale und Mastzell-Aktivierung getriggerte entzündliche Reaktion stimuliert wird. Es kommt daraufhin zu einer intrazellulären Aktivierung von Proteasen (*intrazelluläre Phase* [51]). Die Aktivierung des Trypsins führt zur Erschöpfung der intrazellulären Vorräte des im Pankreas vorkommenden Trypsininhibitors. Dies bewirkt eine Steigerung der Trypsinaktivität. Es kommt zur Selbstverdauung von Azinuszellen und Ausschüttung der digestiven Enzyme ins Interstitium mit Bildung von Bindegewebe und Fettgewebstekrosen [63] (*extrazelluläre Phase* [51]). Es kommt zum Zelluntergang und zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion mit Schock. Auch die durch Lipase freigesetzten Fettsäuren gelten als besonders toxisch.

Chronische Pankreatitis:

In Deutschland gilt die chronische Pankreatitis mit einer Inzidenz von 10 Neuerkrankungen pro Jahr und 100,000 Einwohner nicht mehr als seltene Erkrankung, die jedoch aufgrund des senkenden Alkoholkonsums einen Rückgang erfährt [121]. Die weltweit führende Ursache stellt die Mangelernährung dar [110], in den westlichen Ländern gilt nach der vorherrschenden Lehrmeinung in der Inneren Medizin der chronische Alkoholkonsum weiterhin als häufigste Ursache (ca. 70-85% [100]) und hat längst alle anderen Ursachen der Erkrankung verdrängt [121]. Ein anderes Bild zu dieser Erkrankung stammt aus dem Bereich der Pathologie und einzelnen klinischen Studien, die Gallensteinerkrankungen als wesentlichen ätiologischen Faktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis in den Vordergrund stellen und die Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis bei 5-15% der Bevölkerung, bei Risikogruppen sogar noch häufiger beschreiben [45]. Als weitere Ursachen finden sich Hyperlipidämie, Hyperparathyreoidismus [53, 63], Obstruktionen des Pankreasganges, Pankreastrauma oder ein Pankreas divisum [57, 68, 121]. Bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis (CP) scheint die zweite *extrazelluläre Phase* der akuten Pankreatitis eine Rolle zu spielen [51]. Es stellt sich eine fortschreitende entzündliche Reaktion ein, die zu Gewebedestruktion, Fibrose

und Verkalkung mit den klinischen Symptomen rezidivierenden abdominellen Schmerzattacken, Gewichtsverlust, Malabsorption, Diarrhö und Steatorrhö (exokrine Insuffizienz) sowie Diabetes mellitus (endokrine Insuffizienz) und gelegentlich auch zu Ikterus führt.

Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Pankreasfibrosierung sind noch weitgehend unklar. Im Tierversuch fand man heraus, dass die vor wenigen Jahren entdeckten pankreatischen Stellatumzellen durch Ethanol und sein Abbauprodukt Azetaldehyd sowie durch oxidativen Stress aktiviert werden. Es kommt anschließend zu einer Differenzierung dieser Zellen zu myofibroblastenartigen Zellen und somit zur Einleitung der Pankreasfibrogenese, ohne dass eine Zellproliferation stattfindet [99].

Im Laufe dieses Prozesses kommt es zum Auftreten von Komplikationen, wie Ausbildung von Pseudozysten, die mit einer Inzidenz von bis zu 40% die häufigste darstellt. Die Pseudozysten bilden sich in ca. 20% der Fälle spontan zurück, am häufigsten durch Perforation in den Pankreasgang, wodurch eine innere, natürliche Zystendrainage entsteht. Bei Persistenz von länger als sechs Wochen wird eine Spontanregression unwahrscheinlich [87]. Als Komplikationen gelten Einblutungen durch Arrosionen von benachbarten Gefäßen, Infektionen oder Ruptur.

Je nach Zustand der Pankreaswege unterteilt man in der ERCP die chronische Pankreatitis gemäß der Cambridge-Nomenklatur in Stadium I-III [119]:

Stadium 0: keine Schädigung des Pankreasganges

Stadium I: Hauptgang normal, Seitengänge >3 mm

Stadium II: Hauptgang >8 mm, Seitengänge >3 mm

Stadium III: Stadium II plus Zusatzbefunde (Strikturen, Zysten, Verkalkungen).

2.1.2 Indikationen der EPT:

- akute biliäre Pankreatitis [14, 56, 75, 93, 110]
- chronische oder chronisch rezidivierende Pankreatitis [11, 32, 84]
- Choledocholithiasis [14, 24, 47, 75, 85]
- Fremdkörper im Gallengang [14]
- akute Cholangitis [14, 110]
- Papillenstenose [14, 28, 110]
- Spaltung von Papillentumoren (Adenom, Karzinom) zur präoperativen Entlastung oder als Palliativeingriff bei inoperablen Fällen [14, 110]

- Sphinkter Oddi Dysfunktion (SOD):

Es handelt sich dabei um eine Funktionsstörung mit erhöhtem Sphinkterdruck. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Gallensteinerkrankungen und SOD zu existieren: Man fand bei Gallenstein-Patienten einen Anteil von 14,8% mit SOD entgegen 2,4% im Bevölkerungsdurchschnitt [120]. *Sherman* und *Lehman* [36] beobachteten eine hohe Inzidenz von rezidivierenden Pankreatitiden, Cholestase und chronischen Abdominalschmerzen bei Patienten mit SOD. Zudem ist die Häufigkeit der Post-ERCP Pankreatitis signifikant höher als bei Patienten ohne SOD [7]. In der Suche nach einem therapeutischen Konzept der SOD zeigten *Wehrmann et al.* [112] in ihrer bei 50 SOD-Patienten durchgeführten Arbeit, dass 80% der Erkrankten von einer intrapapillären Injektion von Botulinum-Toxin profitieren konnten.

2.2 Komplikationen der ERCP/EPT

Nach der Einführung der ERCP wurde in den ersten veröffentlichten Studien über Komplikationsraten von bis zu 17% berichtet. Dies war hauptsächlich auf die Unerfahrenheit der Untersucher und die zu Beginn noch durchgeführten Parenchymographien zurückzuführen [72]. So haben *Ruppin et al.* 1974 [122] in ihrer ersten retrospektiven Untersuchung eine Pankreatitishäufigkeit von 13,5% nach Parenchymographie der Bauchspeicheldrüse im Gegensatz zu 5,1% bei ERC ohne Parenchymfärbung festgestellt.

Dank des technischen Fortschritts und der zunehmenden Erfahrungen der Endoskopiker gelingen die diagnostische und therapeutische ERCP in einem hohen Prozentsatz. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass sich die Komplikationsrate in verschiedenen nationalen und internationalen Studien zwischen 3% und 11% bewegt [107, 108].

Die meist untersuchten und klinisch relevanten Komplikationen stellen nach wie vor die akute Pankreatitis 5,4% [4], die akute Cholangitis 2,1% [115], Blutungen 2% [4] und die Perforation 0,2% [115] dar. Abbildung 1 fasst diese graphisch zusammen.

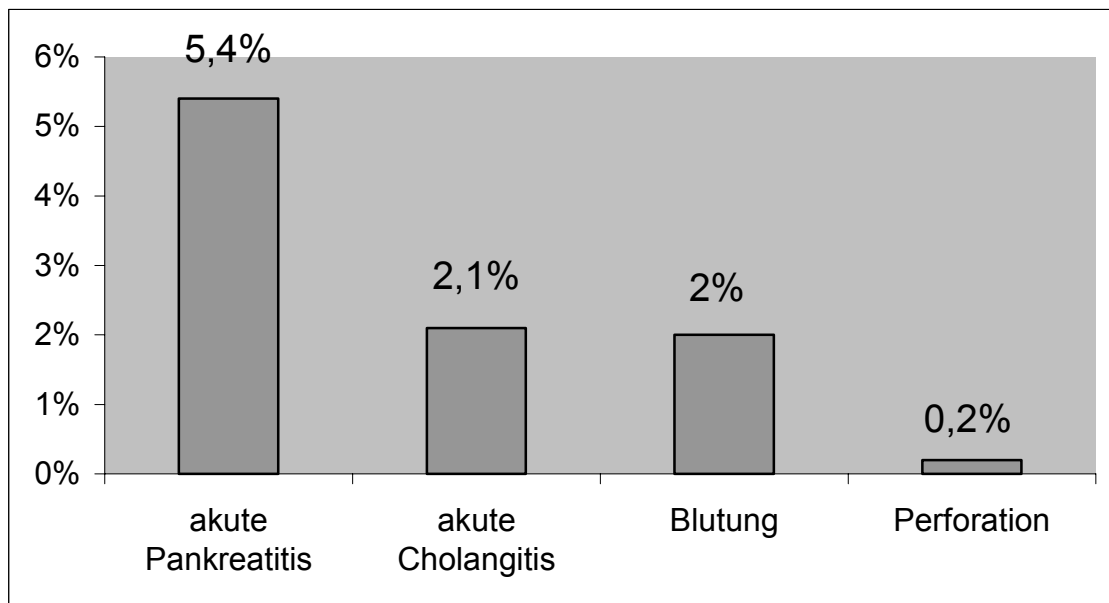


Abb. 1: Häufigkeiten der meist untersuchten Komplikationen der ERCP

Zu erwähnen sind auch die allgemeinen Risiken der endoskopischen Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes wie Reaktionen auf die Prämedikation und durch vaso-vagale Reflexe vermittelte Herzrhythmusstörungen [28].

Bilbao et al. [9] beschrieben retrospektiv an einem Patientenkollektiv von 8681 folgende Komplikationsraten:

Komplikation	Häufigkeit
Pankreatitis	1,0%
Cholangitis	0,8%
Pankreasabszess	0,3%
Medikamentennebenwirkungen	0,6%
Perforation	0,2%
Mortalität	0,2%

Tabelle 1: ERCP Komplikationen nach *Bilbao et al.*

Nach der EPT ist die Komplikationsrate wegen der erweiterten Manipulation an der Papille größer als nach der ERCP. So betrug sie bei *Zinsser et al.* [115] nach EPT 15,7%, nach ERCP hingegen 7,9%. Die Autoren analysierten in ihrer prospektiven

Verlaufsstudie die Ergebnisse und Komplikationen von 2820 ERCP's an 1717 Patienten. Die Untersuchungen wurden in einem Zeitraum von drei Jahren von zehn Endoskopikern durchgeführt, unter denen vier erfahrene mit mehr als 150 Eingriffen waren. Die Komplikationen nach diagnostischen und therapeutischen ERCP's sowie nach den EPT's sind in Tabelle 2 und 3 wiedergegeben (Quelle: *Zinsser et al.* [115]).

Komplikationen	Diagnostischer ERCP n = 861		Therapeutische ERCP n = 1959	
Pankreatitis	34	3,9%	72	3,7%
Blutung	3	0,3%	35	1,8%
Cholangitis	2	0,2%	58	3,0%
Perforation	0		5	0,3%
Sonstige	3	0,3%	11	0,6%
Gesamtrate	42	4,9%	181	9,4%

Tabelle 2: Zahl und Häufigkeit der ERCP-Komplikationen

Komplikationen	Gesamt		Moderat		Schwer	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate
Pankreatitis	51	5,9%	50	5,8%	1	0,1%
Blutung	30	3,5%	27	3,1%	3	0,4%
Cholangitis	38	4,4%	34	3,9%	4	0,5%
Perforation	5	0,6%	0		5	0,6%
Andere	11	1,3%	8	0,9%	3	0,4%
Summe	135	15,7%	119	13,7%	16	2,0%

Tabelle 3: Art und Schweregrad von Komplikationen nach Papillotomie

Eine umfangreiche multizentrische, ebenfalls prospektive Studie wurde von *Freeman et al.* [41] zwischen den Jahren 1992 bis 1994 in Nordamerika an 17 Endoskopieeinheiten durchgeführt. Die ausgewerteten Daten über die durchgeführten Papillotomien wurden von elf Universitätskliniken und sechs Praxen

gesammelt. In einem Beobachtungszeitraum von sechs bis zu 24 Monaten konnten 2347 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Erhebung der Daten beim einzelnen Patienten reichte vom Zeitpunkt der Papillotomie bis 30 Tage nach dem Eingriff. Man unterschied zwischen leichten, mittelschweren und schweren Komplikationen. Berücksichtigt wurden auch Dauer des zusätzlichen Krankenhausaufenthaltes und weitere invasive Maßnahmen sowie Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate.

Die häufigsten Indikationen waren:

- Gallensteine (68%)
- biliäre Pankreatitis (11%)
- Stent-Einlage bei malignen Stenosen (13%)
- vermutete Sphinkter Oddi Dysfunktion, SOD (12%)
- benigne Stenosen (4%)

Unabhängig von der Schwere der Komplikationen betrug die Rate 9,8%, wobei die Pankreatitis einen Anteil von 5,4% und Blutungen von 2% ausmachten. Der Rest bestand aus verschiedenen anderen Komplikationen. Die Letalität an Komplikationen der Papillotomie bis 30 Tage nach dem Eingriff wurde mit 0,4% angegeben, wobei hauptsächlich alte und kranke Patienten betroffen waren.

Insbesondere die Post-ERCP/EPT Pankreatitis wird als häufigste und meist beschriebene Komplikation ausführlich behandelt.

Tabelle 4 zeigt die Komplikationsrate und die Mortalität nach endoskopischer Papillotomie in verschiedenen Studien. Tabelle 5 fasst die Inzidenz der wichtigsten Komplikationen zusammen. Die meisten veröffentlichten Studien wurden retrospektiv durchgeführt.

Autor, Jahr	Patientenanzahl	Komplikationen	Mortalität
Sefany, 1978	3618	7,0%	1,4%
Greenen, 1981	1250	8,7%	1,2%
Cotton, 1982	865	11,0%	1,0%
Vaira, 1989	1000	6,9%	1,2%
Lambert, 1991	602	10,0%	2,2%
Vennes, 1991	7829	7,6%	0,2%
Liguory, 1991	2881	8,7%	0,9%
Armengol-Miro, 1991	2981	3,8%	0,4%
Landoni, 1993	547	5,6%	1,8%
Siegel, 1994	839	6,0%	0,4%
Vavrecka, 1994	2000	3,4%	0,5%
Freeman, 1994	1494	11,7%	0,5%
Bernardi, 1995	887	9,2%	0,2%
Ell, 1995	2752	8,3%	0,6%
Coppola, 1995	546	5,4%	0,3%
Freeman, 1996 [41]	2347	9,8%	0,4%
Halme, 1999 [44]	590	9,1%	0,9%
Barthet, 2002 [7]	1159	7,7%	0,9%

Tabelle 4: Verschiedene nationale und internationale Studien zur Erfassung der Komplikationshäufigkeit nach EPT. Modifiziert nach *Coppola et al.* 1996 [23].

Autor, Jahr	Pankreatitis	Cholangitis	Blutung	Perforation
Sefany, 1978	1,3%	1,3%	2,5%	1,1%
Greenen, 1981	3,2%	2,0%	2,3%	1,1%
Cotton, 1982	3,0%	2,1%	3,2%	1,1%
Vaira, 1989	0,9%	1,6%	3,9%	0,5%
Lambert, 1991	2,7%	2,1%	4,8%	0,7%
Vennes, 1991	3,1%	0,9%	3,0%	0,5%
Liguory, 1991	1,4%	1,5%	3,1%	2,1%
Armengol-Miro, 1991	1,3%	1,4%	1,2%	0,4%
Siegel, 1994	2,8%	0%	3,0%	0,2%
Freeman, 1994	6,7%	0,9%	1,9%	0,5%
Ell, 1995	1,5%	1,7%	2,7%	0,5%
Coppola, 1995 [23]	0,5%	1,3%	2,4%	0,4%
Freeman, 1996 [41]	5,4%	1,0%	2,0%	0,3%
Halme, 1999 [44]	3,9%	0,6%	2,6%	2,2%
Barthet, 2002 [7]	3,5%	-	1,2%	1,8%

Tabelle 5: Art und Inzidenz der EPT-Komplikationen. Modifiziert nach Coppola et al. 1996 [23].

2.2.1 Post-ERCP/EPT Pankreatitis

Seit ihrer Einführung in den späten 60-er Jahren hat die ERCP mit steigender Tendenz einen hohen diagnostischen und therapeutischen Stellenwert bei biliären und pankreatischen Erkrankungen erlangt. Die Untersuchung ist jedoch, wie auch andere endoskopische Eingriffe, mit einer relativ hohen Rate an eingriffsbedingten Komplikationen assoziiert, wie z.B. der Post-ERCP Pankreatitis [43]. Eine große Anzahl von Studien demonstrierten mehrere, jedoch nicht immer einheitliche mit Post-ERCP Pankreatitis in Verbindung stehende Risikofaktoren. So schrieben *Freeman et al.* [41] 1996, dass bei ihrem Patientengut Pankreatitiden dann auftraten, wenn die Papillotomie auf dem Boden einer vermuteten Sphinkter Oddi Dysfunktion (SOD, s. Kapitel 2.1.2) oder die Precut-Technik durchgeführt wurden. Jüngeres Alter, Intubationsschwierigkeiten der Vater'schen Papille oder Anzahl der

Kontrastmittelinjektionen zählten ebenso zu den unabhängigen Risikofaktoren. Fünf Jahre später führten *Freeman* [40] und Mitarbeiter eine prospektive Multizenterstudie (6 private und 11 universitäre Zentren) zur Evaluierung von potentiellen untersuchungs- und patientenrelevanten Risikofaktoren durch: In 6,7% der 1963 ERCP-Untersuchungen war eine Pankreatitis zu verzeichnen mit folgenden durch multivariate Analyse ermittelten Risikofaktoren:

- Post-ERCP Pankreatitis in der Vorgeschichte
- V.a. SOD (Definition s. Kapitel 2.1.2)
- Männliches Geschlecht
- Normaler Serum-Bilirubin Spiegel
- Abwesenheit von chronischer Pankreatitis
- Ballondilatation des Sphinkters
- Schwere Intubation der Papille
- EPT mit Schnittrichtung auf den Ductus pancreaticus und
- mehr als einmalige Kontrastmittelinjektion

Friedland et al. [43] untersuchten ebenfalls prospektiv 1835 Patienten zur Erfassung von Risikofaktoren der Post-ERCP Pankreatitis und fanden in der multivariaten Analyse folgende signifikante Parameter heraus:

- Eingriffsbedingte Schmerzen
- Intubation des Ductus pancreaticus
- Post-ERCP Pankreatitis in der Vorgeschichte

In der univariaten Analyse waren es unter anderem:

- Eingriffsbedingte Schmerzen
- Intubation des Ductus pancreaticus
- Post-ERCP Pankreatitis in der Vorgeschichte
- Nicht optimale Sedierung
- Pankreatitis in der Vorgeschichte
- Midazolam
- Alter
- V.a. SOD
- Intubation der Papilla minor

Barthet et al. [7] befassten sich ebenso mit untersuchungs- und patientenbedingten Risikofaktoren und fanden heraus, dass SOD und Precut-Technik als statistisch signifikante Variablen für Komplikationen einzustufen sind. Alter, Geschlecht, Endoskopiker, Stentimplantation, Duodenaldivertikel oder Z.n. Billroth II Operation waren hingegen als nicht signifikant einzuschätzen.

In der Definition der Post-ERCP Pankreatitis gibt es bisher keine allgemein anerkannte und verbindliche Definition. Dies liegt unter anderem daran, dass die morphologischen Veränderungen bisher nicht exakt einem entsprechenden Enzymanstieg zuzuordnen sind [34].

Manche Autoren betrachten den Anstieg von Lipase, Amylase und Pankreas-Elastase E-1 als ausreichend, um eine Schädigung des Pankreas frühzeitig zu erkennen. In einer früheren Giessener Studie [110] erwies sich die einmalige Bestimmung der Lipase zwei Stunden nach ERCP/EPT mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 96% als ausreichend für die Früherkennung einer Pankreasschädigung. Auch die klinischen Beschwerden, die häufig mit dem Lipaseverlauf korrelieren, sind dabei zu beachten [110]. Andere Autoren beziehen zum Beschwerdebild zusätzlich auch bildgebende Verfahren wie die Sonographie oder das CT mit in die Entscheidung hinein.

Kaw und Singh [116] zeigten in ihrer Untersuchung zur Feststellung von entzündungsanzeigenden Parametern bei leichten, mittelschweren und schweren ERCP-induzierten Pankreatitiden, dass bei schweren Formen die Serumspiegel von CRP und IL-6 als frühe Marker geeignet sind. Zu ähnlichem Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von *Chen et al.* [18].

Tabelle 6 stellt einige Definitionen der Post-ERCP/EPT Pankreatitis vor:

Sherman et al.	Amylase o. Lipase >4fache Norm + Abdominalschmerz über 24h
Sternlieb et al.	Amylase o. Lipase >Norm + Abdominalschmerz über 24h
Binmöller et al.	Amylase >3fache Norm + nicht näher bezeichnete Klinik
Arcidiacono et al.	Amylase >3fache Norm + Abdominalschmerz
Testoni et al.	Amylase >5fache Norm + Leukozytose + Abdominalschmerz ≥48h
Freeman et al. [41]	Amylase o. Lipase >2fache Norm + Abdominalschmerz
Gottlieb et al.	Amylase >3fache Norm + Abdominalschmerz über 24h
Bordas et al.	Amylase >200 und Lipase>600 + Abdominalschmerz über 18h
Arvanitidis et al.	Amylase > Norm + Abdominalschmerz
Friedland et al. [43]	Amylase o. Lipase >4fache Norm + Abdominalschmerz
Barthet et al. [7]	Amylase o. Lipase >3fache Norm + Abdominalschmerz
Asbeck [6]	Amylase >120 U/l + Abdominalschmerz und/oder Übelkeit/Erbrechen
Christoforidis et al. [20]	Amylase >4-5fache Norm + Abdominalschmerz über 24h

Tabelle 6: Definition der Post-ERCP/EPT Pankreatitis (Modifiziert nach T. Fadgyas [34]).

Um eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu erzielen, einigte man sich 1990 in Durham auf folgende Definition der Post-ERCP/EPT Pankreatitis: Amylaseanstieg mehr als der 3fache des Normwertes begleitet von Abdominalschmerz über einen Zeitraum von mindestens 24h nach dem Eingriff [25].

2.2.1.1 Inzidenz der Post-ERCP/EPT Pankreatitis

Die akute Pankreatitis rangiert unter den Komplikationen sowohl nach diagnostischen als auch therapeutischen ERCP's auf dem ersten Platz [29].

Bezüglich der Inzidenz gibt es bei Durchsicht in zahlreichen Literaturquellen differierende Prozentangaben. So berichteten *Ruppin et al.* 1974 [122] über eine Inzidenz von 13,5%, *Coppola et al.* [23] hingegen 0,5%. Diese große Divergenz der Ergebnisse lässt sich sicher durch die oben erwähnte Tatsache erklären, dass eine einheitliche und allgemein verbindliche Definition bisher nicht existiert. Durchschnittlich liegt die Morbiditätsrate bei ca. 8% [25, 61].

2.2.1.2 Pathophysiologie der Post-ERCP/EPT Pankreatitis

Wie unter 2.2.1 bereits beschrieben existieren mehrere Studien zur Erfassung von untersucher-, untersuchungs- und patientenbedingten Risikofaktoren zur Entwicklung einer Post-ERCP/EPT Pankreatitis. Bei den meisten gelten folgende Faktoren als relevant:

- Precut-Papillotomie
- Indikation zur Untersuchung bei vermuteter SOD
- Jüngerer Alter
- Mehrfache Kontrastmittelinstitutionen
- Manipulationen am Pankreasgang [107]

In Anlehnung an einigen dieser Faktoren werden mehrere Erklärungsansätze zur Pathoätiologie der Post-ERCP/EPT Pankreatitis diskutiert:

- Mechanische Faktoren

Durch Papillentraumatisierung während der Kanülierung kann es zum Papillenödem [4] oder zu einem Spasmus des Sphinkter Oddi kommen, wodurch eine Abflussbehinderung mit konsekutiver Pankreasschädigung resultieren kann [95]. Auch die direkte Verletzung des Pankreasparenchyms durch zu lange Schnitfführung oder vorausgegangene Operationen am Pankreaskopf können als Trigger einer Entzündungsreaktion angesehen werden [14]. Das direkte Pankreastrauma durch das Endoskop stellt allerdings selten die Ursache einer Pankreatitis dar [95].

- Enzymatische Faktoren

Auch hier konnte im Tierexperiment eine akute Pankreatitis nach retrograder Injektion aktivierter Pankreasenzyme (Trypsin, Phospholipase A etc.) induziert werden [95]. Zudem wird ein Übertritt von Galle in das Pankreasgangsystem als pathogenetisch postuliert [54, 89].

Auch chemische Faktoren und mikrobiologische Faktoren [95, 101] sowie allergische und thermische Faktoren [95] werden dafür angeschuldigt.

Unter Berücksichtigung dieser und anderer Faktoren (z.B. die Anwendung von Koagulatorstrom [20]) läuft die Entzündungskaskade der Post-ERCP/EPT Pankreatitis ähnlich wie bereits in Kapitel 2.1 behandelt wurde.

Durch das entstandene Papillenödem oder den Sphinkterspasmus kann es zum intraduktalen Druckanstieg kommen. Dieser ist häufiger nach EPT als nach ERCP zu beobachten [3]. Die gleichzeitige Kontrastmittelinjektion - besonders bei rapiden und unter Druck vorgenommenen Injektionen [20] - begünstigt einen Sekretstau mit weiterer Druckerhöhung im Gangsystem. Die Folge ist das „Abpressen“ von enzymenreichen Pankreassaft durch die Gangepithelien ins umgebene Gewebe und somit die Einleitung der Autodigestion.

2.2.1.3 Prävention der Post-ERCP/EPT Pankreatitis

Die relativ hohe Inzidenz der Post-ERCP/EPT Pankreatitis ist zum Schwerpunkt vieler Studien zur Suche nach effektiven prophylaktischen Methoden geworden. Außerdem ist im Gegensatz zur akuten Pankreatitis anderer Genese, z.B. biliär oder alkoholbedingt, bei der Post-ERCP Pankreatitis der Zeitpunkt der initialen Traumatisierung exakt definiert und prophylaktische Maßnahmen könnten gezielt und rechtzeitig angewendet werden.

So wurde die prophylaktische Antibiotikagabe (parenteral oder im Kontrastmittel) zeitweise diskutiert. Man begrenzt sie heute auf Fälle mit erhöhtem Infektionsrisiko, da es sich in mehreren Studien zeigte, dass eine Abnahme der Infektionshäufigkeit durch prophylaktische Antibiotikagabe sich nicht nachweisen ließ. *Harris et al.* [46] zeigten in einer randomisierten und placebo-kontrollierten Studie, dass die Antibiotikaphylaxe vor der ERCP die Inzidenz von klinisch irrelevanten Bakteriämien evtl. reduziert, die der Sepsis/Cholangitis allerdings unbeeinflusst lässt. Untersucht wurden Cephalosporine der zweiten und dritten Generation sowie Piperacillin und Minocyclin. Als wirkungsvoller zeigte sich die Schaffung suffizienter Abflussverhältnisse bei Pankreas- oder Gallengangobstruktion durch Steinextraktion oder Drainageeinlage [72].

Raty et al. [82] untersuchten ebenfalls den Effekt der Cephalosporine auf die Pankreatitisentstehung. Sie nehmen im Gegensatz zu *Harris et al.* an, dass Bakterien in der Pathogenese der Post-ERCP Pankreatitis eine Rolle spielen und konnten dies anhand der effektiven Abnahme des Pankreatitisrisikos inklusive der Cholangitis nach ERCP bestätigen. Von *Seifert* hingegen wird die Gabe von Gyrasehemmern empfohlen [92].

Devière et al. [29] berichteten über eine signifikante Inzidenzabnahme der Post-therapeutischen ERCP Pankreatitis, wenn 30 Minuten zuvor eine einmalige intravenöse Gabe von IL-10 erfolgte.

Rabenstein et al. [77] untersuchten die Wirkung von Heparin und konnten eine deutliche Abnahme der Pankreatitisrate Post-ERCP verzeichnen, ohne das Blutungsrisiko nach EPT zu erhöhen. Sie führen dies auf die Verbesserung der Mikrozirkulation zurück [80].

Weitere Untersuchungen zeigen, dass auch Somatostatin bei der Reduzierung der Häufigkeit der Post-ERCP Pankreatitis prophylaktisch wirksam ist [12, 74].

Weiner et al. [114] demonstrierten in ihrer retrospektiven Studie den positiven Effekt der Kortikosteroide in der Prävention der Pankreatitis.

Die prophylaktische Wirkung der Kortikosteroide und Somatostatine konnte bei anderen Untersuchungsgruppen dagegen nicht belegt werden [65].

Letztlich bleibt der routinemäßige Einsatz dieser Medikamente aus Kostengründen und der Pro- und Contradiskussion strittig.

Als allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von ERCP-Komplikationen werden folgende Punkte genannt: [28]

1. Möglichst aseptisches Arbeiten
2. Vorsichtige Kontrastmittelinstitution
3. Keine wiederholten Anfärbungen des Ductus Wirsungianus
4. Bei Luftblasen Stopp mit Kontrastmittelinstitution
5. Keine Prallfüllung von Pseudozysten
6. Sparsame Kontrastmittelanwendung bei Stenosen im Ductus choledochus

2.2.2 Blutung

Die Blutungsrate wird in der Literatur zwischen 1% und 5,5% angegeben [7, 15, 41]. In den meisten Studien rangiert sie als zweithäufigste Komplikation. Als Risikofaktoren für klinisch relevante Blutungen sind Precut-Papillotomie, Papillenstenose [73], die endoskopische Sicherung einer Blutung während der Papillotomie sowie eine genuine oder medikamentös induzierte Gerinnungshemmung, nicht aber die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderer

nichtsteroidaler Antiphlogistika [4]. Als weiterer Risikofaktor gilt laut *Barthet et al.* [7] jüngeres Alter (<50). In der Vorgeschichte bekannte Leberzirrhose, die häufig mit einer Gerinnungsstörung verbunden ist, gilt nicht als signifikanter Risikofaktor für Blutungen. Lag eine Cholangitis vor dem Eingriff vor, so erhöht sich das Blutungsrisiko um das 2,6fache [41]. Ein erklärender Pathomechanismus ist nicht bekannt. Es wird allerdings vermutet, dass die höhere Blutungsneigung mit der besseren Durchblutung des entzündeten Gewebes zusammenhängt [4].

2.2.3 Cholangitis

Die Inzidenz der akuten Cholangitis wird je nach Patientenkollektiv mit 1% - 19% sehr unterschiedlich angegeben [46]. *Freeman et al.* [41] konnten in ihrer oben genannten Multizenterstudie ein Cholangitisrisiko von 1% nach ERCP und EPT detektieren.

Die Cholangitis entsteht auf dem Boden einer ascendierenden Keimbesiedlung kombiniert mit einer biliären Abflussbehinderung und führt zum klinischen Symptomkomplex aus Fieber, Schmerzen und Ikterus. Zahlreiche Untersuchungen zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Keimdichte und der Infektentwicklung. Als weitere Risikofaktoren werden das Alter, reduzierter klinischer Zustand der Patienten vor der ERCP [55], kombinierte Eingriffe (endoskopisch/perkutan) und fehlgeschlagene komplette biliäre Drainage angesehen [41].

Die adäquate Therapie der Cholangitis besteht neben der raschen Beseitigung der biliären Obstruktion mittels interventioneller ERCP oder PTC aus einer begleitenden antibiotischen Behandlung. Die Antibiotikakombination aus Levofloxacin und einem anaerob wirksamen Antibiotikum (z.B. Gentamycin) hat sich als Primärtherapie ebenfalls bewährt [55].

2.2.4 Perforation

Das ERCP-assoziiertes Perforationsrisiko liegt bei ca. 1% mit einer Mortalitätsrate von 16% - 18% [93]. Allein die Precut-Papillotomie wird für 54% der Perforationen

beschuldigt [33] und muss somit als wichtigster Auslöser betrachtet werden. *Enns et al.* [33] sehen weiterhin in einem höheren Lebensalter (>60), bei Dilatation des Ductus hepatocholedochus und bei vermuteter SOD eine höhere Bereitschaft für die Entwicklung einer Perforation. Von anderen Autoren werden die Papillenstenose oder langstreckige Stenosen des distalen Choledochus als Perforationsrisiko angesehen vor allem bei schwieriger Durchtrennung des sklerotischen Gewebes [14].

Die Diagnose wird klinisch durch zunehmende Entzündungszeichen oder das Bild eines akuten Abdomens gestellt. Zusätzlich ist röntgenologisch ein retroperitoneales Emphysem zu erkennen [88].

Schoenemann et al. [88] berichten über eine in der Literatur noch nie beschriebene Komplikation: Bei einem 61jährigen Mann wurde die ERCP wegen schmerzlosen Ikterus durchgeführt. Die Gallengangsdarstellung gelang erst nach Percut-Papillotomie mit einem Nadelmesser. Eine vorgefundene langstreckige, unregelmäßige Stenose des Ductus hepatico-choledochus wurde mit einer geraden, 9 cm langen F7-Endoprothese versorgt. Beim beschwerdefreien Patienten stellte sich vier Stunden nach dem Eingriff ein Befundkomplex aus Pneumoperikard sowie retroperitonealem und Skrotalemphysem ein. Alle Erscheinungen bildeten sich innerhalb weniger Tage zurück und der Patient war während der gesamten Zeit beschwerdefrei.

Bei der anschließenden Operation stellte sich ein inoperables Gallenwegskarzinom dar, das mit einer biliodegestiven Anastomose versorgt wurde.

2.2.5 Letalität

Die Letalitätsrate der ERCP/EPT wird in der Literatur zwischen 0,3% und 1,7% angegeben, wobei es häufig nicht möglich ist, eine Abgrenzung zwischen eingriffs- und primärerkrankungs-bedingten Todesursachen zu treffen [23, 35, 79, 96, 103].

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Die ausgewerteten Untersuchungen wurden zwischen 1997 und 1998 in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

Die erhobenen und für die Studie relevanten Patientendaten wurden retrospektiv in speziell angefertigten Dokumentationsbögen eingetragen. Es wurden die anamnestischen, klinischen und klinisch-chemischen sowie radiologischen Befunde berücksichtigt. Im Anhang sind alle erhobenen Parameter dokumentiert.

3.2 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung des Ausschlusskriteriums „unvollständige klinische Befunde“ konnten insgesamt 333 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die erhobenen Angaben der einzelnen Patienten wurden in einer Excel-Datenmaske eingetragen. Da aus statistischen Gründen jeder Patient nur einmal in der Maske stehen darf, wurden bei Mehrfachuntersuchungen am gleichen Patienten die Befunde des ersten Eingriffs betrachtet. Alle weiteren Eingriffe wurden aufgezählt und beim Auftreten von Komplikationen separat angegeben.

Außer in Notfallsituationen wurden die Patienten in der Regel am Vortag aufgenommen. Nach der Anamneseerhebung wurden sie körperlich untersucht. Bei jedem Patienten wurden Puls, Blutdruck und Temperatur gemessen. Die Abdomensonographie und die Laborbefunde waren fester Bestandteil der Aufnahmeuntersuchung. Für den Eingriff waren die Leberwerte (GPT, GOT, GGT, AP, Bilirubin gesamt), die Gerinnung (Quick, PTT), die Pankreasenzyme (Lipase, Amylase), die Leukozyten-, Hämoglobin- und Thrombozytenwerte von Bedeutung. Die Patienten wurden normalerweise mindestens 24 Stunden zuvor ausführlich über Technik, Nutzen, Risiken und Alternativen der Untersuchung aufgeklärt. Dies wurde in schriftlicher Form unter Verwendung vorgefertigter Einverständniserklärung durchgeführt.

3.2.1 Definition der Komplikationen

Auftretende Komplikationen wurden wie folgt definiert:

Pankreatitis

Von einer Pankreatitis sprachen wir, wenn ein deutlicher Anstieg von Serum-Lipase/Amylase, begleitet von Leukozytose, CRP-Anstieg und einer typischen klinischen Schmerzsymptomatik zu verzeichnen war. Zusätzlich wurden die sonographischen und computertomographischen Befunde berücksichtigt.

Cholangitis

Sie zeigte sich durch die Klinik mit Oberbauchschmerzen, Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$ und pathologische Laborparameter (CRP, BSG, Leukozyten, GGT, AP, Bilirubin).

Blutung

Die Diagnose einer gastrointestinalen Blutung wurde anhand eines Hämoglobinabfalls von mindestens 2g/dl sowie der klinischen Zeichen Hämatemesis oder Teerstuhl gestellt.

Perforation

Neben der klinischen Symptomatik wurde die Diagnose anhand des radiologischen Nachweises eines Kontrastmittelextravasats und/oder retroperitonealen Emphysems gestellt.

3.3 ERCP/EPT-Ablauf; Precutting-Technik

3.3.1 ERCP

Bei der ERCP handelt es sich um eine kombinierte endoskopisch-radiologische Methode. Sie bedarf einer Röntgeneinheit in Kombination mit einer Durchleuchtungsröhre zur Überwachung der Verteilung des Kontrastmittels und zur Vermeidung einer Überfüllung des Pankreasgangsystems. Zurzeit kommen je nach Zentrum verschiedene Duodenoskope unterschiedlicher Hersteller zur Anwendung. In der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen verwenden wir ein Gerät der Marke Olympus JF 20 mit einer

Kaltlichtquelle vom Typ Olympus CLV 10. Es kommen handelsübliche Sonden diverser Hersteller bei der ERCP zum Einsatz.

Als Prämedikation kommen Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam), Haldol, Propofol, N-Butylscopolamin und bestimmte, den Sphinkter Oddi relaxierende, Opiate und Opiatanaloga in Betracht. Obwohl sehr häufig eingesetzt, ist der Nutzen von Anticholinergika zur Prämedikation nicht belegt. Auf den zusätzlichen Einsatz von Rachenanästhetika kann bei ausreichender Sedierung verzichtet werden.

Dem nüchternen, prämedizierten Patienten wird das Endoskop in Linksseitenlage eingeführt. Das Gerät wird unter Sicht bis zur Papilla Vateri vorgeschoben, die anschließend mit einem durch den Biopsiekanal eingeführten Hohlkatheter intubiert wird.

Nach erfolgreicher Kanülierung der Papille wird das Kontrastmittel unter röntgenologischer Kontrolle instilliert. Bei der Darstellung der Gallenwege ohne den Ductus pancreaticus spricht man von **Endoskopisch-Retrograder Cholangiographie (ERC)**. Bei alleiniger Betrachtung des Pankreas handelt es sich um **Endoskopisch-Retrograder Pankreatographie (ERP)**. Werden beide Vorgehensweisen angewandt, so spricht man von **Endoskopisch-Retrograder Choleangio-Pankreatographie (ERCP)**.

Kontraindikationen der ERCP:

Als relative Kontraindikationen der ERCP gelten Gravidität, Gerinnungsstörungen (vor allem im Falle einer eventuellen Papillotomie), ateminsuffiziente Patienten [92] sowie Nichtsedierbarkeit der Untersuchten.

3.3.2 EPT

Die **Endoskopische Papillotomie** (im angloamerikanischen Raum „Endoscopic Sphincterotomy -EST-) unterscheidet sich in ihrer Vorbereitung nur gering von der der ERCP. Von besonderem Interesse sind die Gerinnungsparameter, da es durch den notwendigen Schnitt in der Nähe der A. retroduodenalis [98] oder der A. gastroduodenalis [110] vermehrt zu Blutungen kommen kann. Die Eröffnung der Papille erfolgt durch verschiedene Diathermie-Messer (Papillotome). Dadurch werden kleine Steine spontan entleert. Steine bis maximal 15 mm können mit dem Ballonkatheter oder (häufiger) mit einem Dormiakörbchen entfernt werden [28].

Größere Steine müssen zuvor mittels mechanischer Lithotrypsie zertrümmert werden.

In unserer Klinik kam ein Martin ME 400 Erbotom unter Benutzung von Nadel- und Bogenpapillotomen zum Einsatz.

Kontraindikationen der EPT:

Als relative Kontraindikation gelten die Schwangerschaft und eine schwere Koagulopathie sowie juxtapapilläre Divertikel, da vor allem bei tiefer intradivertikulärer Lage der Papille das Risiko einer Perforation erhöht ist [123].

3.3.3 Precutting-Technik

Die „Precut“-Papillotomie, d.h. das schrittweise Aufschneiden der Papilla Vateri, kommt in bestimmten Situationen zur Anwendung, wie z.B. bei einer Papillenstenose, wo das Papillotom sich nicht einführen lässt. Es ist eine sichere und hoch effektive Methode bei Patienten mit schwerem Zugang zur Papille und im Falle einer tief gelegenen Papille [15, 79]. Sie ist nicht mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet als die Papillotomie [78, 79] und scheint zudem (im Gegensatz vieler Studien) eher ein geringeres Risiko für Post-ERCP Pankreatitis zu besitzen [4]. Im amerikanischen Schrifttum ist auch heute noch die Meinung weit verbreitet, dass diese Technik risikoreich ist und deswegen auf ihre Anwendung verzichtet werden sollte. *Rabenstein et al.* [78] fanden in Erlangen im Rahmen ihrer großen retrospektiven Studie heraus, dass Vorschneidetechniken (wie die Precut-Papillotomie) den diagnostischen Erfolg der ERCP und den therapeutischen Erfolg der Endoskopischen Papillotomie erhöhen, ohne zu einem erhöhten Komplikationsrisiko zu führen.

Siegel [97] berichtete 1983 über die erste endoskopische Stentimplantation in den Pankreasgang bei erworbenen und angeborenen Pankreaserkrankungen.

Diese Therapieform wird seither kontrovers diskutiert. So werden stentinduzierte Pankreasschädigungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis in bis zu 80% der Fälle registriert. Zudem ist laut der Literatur mit Stentdislokationen und Stentverschlüssen bei 10% - 18% bzw. 39% - 100% der Patienten zu rechnen [90].

Ein neues, noch selten eingesetztes und erfolgsversprechendes Instrument zur Erweiterung von Pankreasgangstenosen, ist der Ringkoagulator. Dadurch kann die Stent-Einlage erleichtert werden und Patienten mit dominanten Pankreasganstenosen infolge chronischer Pankreatitis insbesondere hinsichtlich ihrer Schmerzlinderung profitieren. In Deutschland wurde das Instrument bei sechs Patienten eingesetzt. Eine weitere Bewertung dieser Technik kann erst nach Einsatz bei einer größeren Patientenzahl erfolgen [113].

3.4 Nachsorge

Die unkomplizierte ERCP bedarf außer der Nahrungskarenz und der Laborkontrolle keiner speziellen Nachsorge und kann daher u.U. ambulant durchgeführt werden. Den Patienten wird mitgeteilt, sich bei abdominellen Beschwerden sofort an die Klinik zu wenden.

Bei komplizierten Eingriffen, wie der EPT, werden die Patienten für mindestens 24 Stunden stationär überwacht. Es sind regelmäßig Puls, Blutdruck und Temperatur zu kontrollieren. Am gleichen (4 Stunden nach dem Eingriff) und am nächsten (morgens, nachmittags und abends) Tag werden Blutbild, cholestaseanzeigende Enzyme, CRP, Serumamylase und Lipase zur Erfassung der Komplikationen bestimmt. Eine passagere Hyperamylasämie tritt in 30-60% der Fälle auf und ist bei fehlender klinischer Symptomatik nicht als Ausdruck einer akuten Pankreatitis zu werten [72]. Am Untersuchungstag, jedoch frühestens 6 Stunden nach erfolgter diagnostischer ERCP, darf der Patient lediglich Tee und Zwieback zu sich nehmen, ab folgendem Tag dann wieder normale Kost, sofern keine anderen Diätvorschriften dagegensprechen.

3.5 Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Excel (Microsoft Office 2002). Bei der statistischen Auswertung kam das Programm *SPSS for Windows* (Version 6.1.3) zur Anwendung. Die Daten wurden im wesentlichen mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten und Kreuztabellen beschrieben. Zusammenhänge zwischen 2

Merkmale (z.B. anamnestischen Gegebenheiten und Komplikationen) wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (bzw. Exact Fisher-Test bei 4-Felder-Tafeln) beurteilt.

Dabei ist anzumerken, dass die vorliegende Datenanalyse explorativen Charakter hat, d.h. die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ zeigt lediglich Hinweise.

Unterschiede in verschiedenen Komplikationsgruppen bzgl. Alter und Gewicht wurden mit Hilfe des U-Tests von Mann-Whitney beurteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Patientengutes

4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden 333 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 174 Frauen und 159 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 55,4 Jahren, die jüngste Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 8 Jahre, die älteste Patientin 93 Jahre alt.

4.1.2 Untersuchungen im Gesamtkollektiv

4.1.2.1 Gesamtuntersuchungen pro Patient

Auf jeden Patienten entfiel nicht genau eine Untersuchung. Bei insgesamt 96 Patienten (28,8%) wurden 2 Untersuchungen gezählt, bei 53 Patienten (15,9%) 3 Untersuchungen, bei 29 Patienten (8,7%) 4 Untersuchungen und 43 Patienten (12,9%) unterzogen sich mehr als 4 Untersuchungen.

Bei 112 Patienten (33,6%) dagegen war eine Untersuchung ausreichend (Abb. 2). Dementsprechend wurden an diesem Patientengut 857 Untersuchungen durchgeführt.

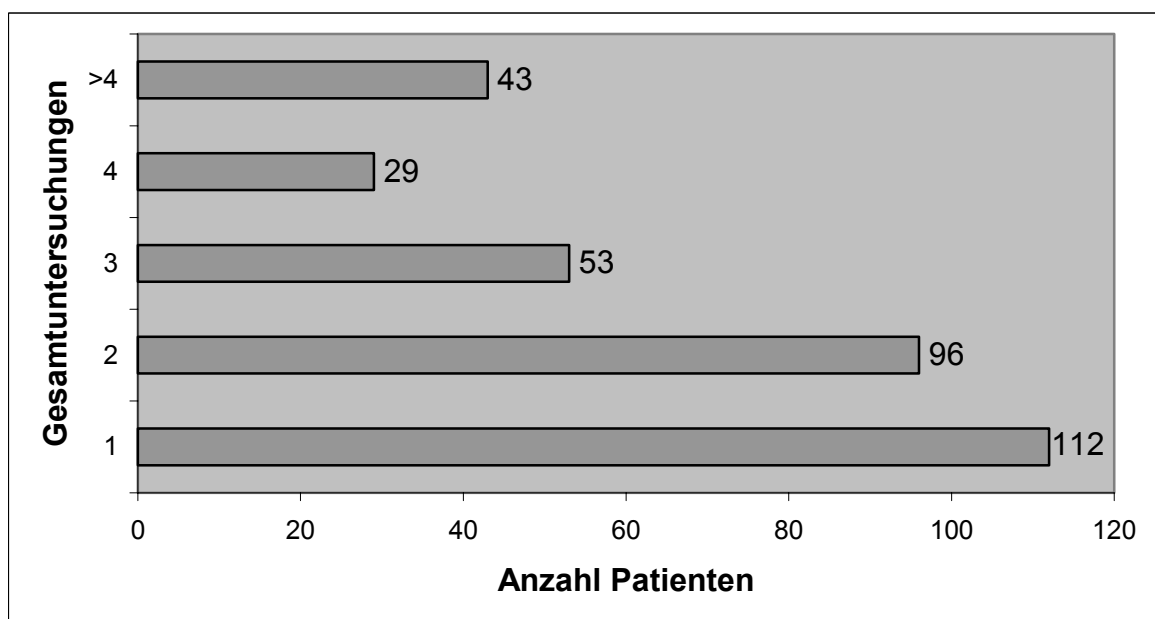


Abb. 2: Untersuchungszahl im Gesamtkollektiv

4.1.2.2 Art und Anzahl der Untersuchungen

Aus bereits im Kapitel 3.2 genannten Gründen wurden lediglich die Daten der Erstuntersuchung komplett ausgewertet. Bei Erstuntersuchungen wurde die EPT bei 147 Patienten (44.1%) durchgeführt. In 117 Fällen wurde in Richtung DHC, in 30 Fällen in Richtung DP geschnitten.

Bezogen auf die Erstuntersuchungen wurde die ERP in 36 Fällen (10,8%), die ERC in 22 Fällen (6,6%), die ERCP in 102 Fällen (30,6%) und die Precut-Papillotomie in 17 Fällen (5,1%) durchgeführt. Demnach betrug die Erfolgsrate der Eingriffe 97,3%.

Die Anzahl der einzelnen Untersuchungsarten beim ersten Eingriff fasst Abbildung 3 zusammen. Bei der Angabe „misslungen“ handelt es sich um vorzeitig abgebrochene Untersuchungen wegen Unruhe/Incompliance des Patienten während des Eingriffs oder erfolgloser Intubation der Vater'schen Papille.

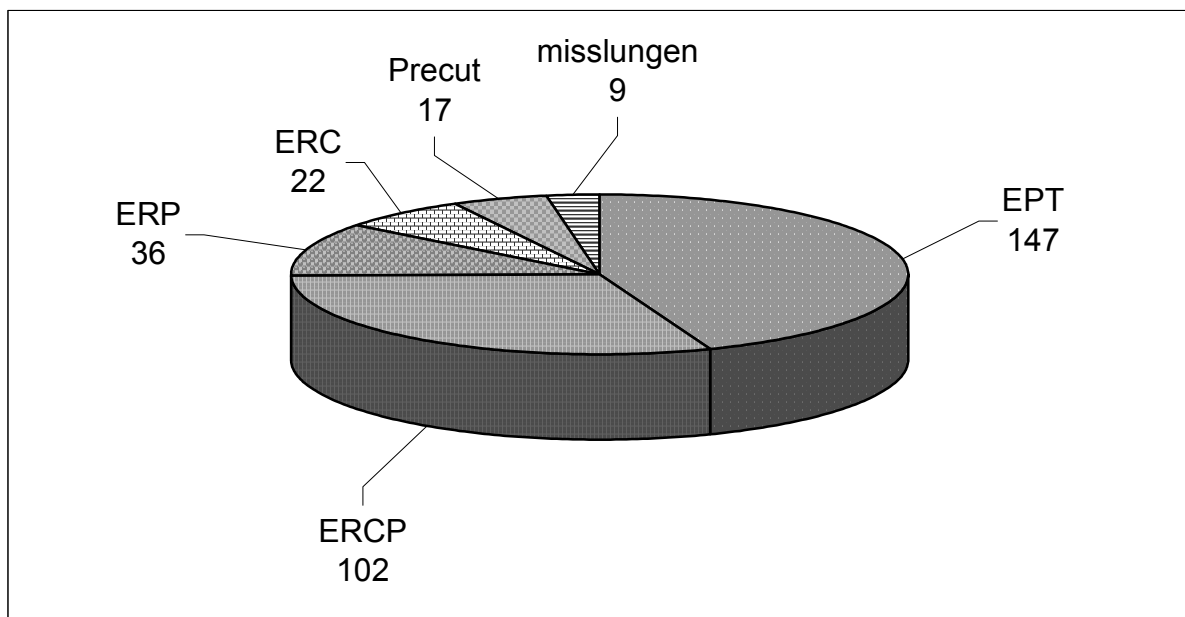


Abb. 3: Art und Anzahl der Untersuchungen beim ersten Eingriff

4.1.3 Bekannte Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Außer den Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas litten weit mehr als die Hälfte der Patienten (288 oder 86.5%) an zusätzlichen Begleiterkrankungen wie Gastroduodenalulcera, Gastritis, Morbus Crohn, Fettstoffwechselstörungen, Neoplasien, kardiovaskuläre, bronchpulmonale oder renale Erkrankungen.

Besonderes Augenmerk wurde jedoch folgenden Parametern geschenkt: Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Krankheiten der Leber, des Pankreas und der Gallenwege. So war bei 100 Patienten (30%) ein Diabetes mellitus bekannt. Ein Alkoholmissbrauch wurde bei 57 Patienten (17,1%) festgestellt. Tabelle 7 a-c und die dazu gehörigen Abbildungen zeigen die restlichen bekannten Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sowie ihre Häufigkeiten im Patientengut.

Art der Erkrankungen	Anzahl	
	n	%
Zirrhose	26	7,8
Hepatitis A	4	1,2
Hepatitis B	17	5,1
Hepatitis C	8	2,4
Andere Hepatitiden	17	5,1

Tabelle 7 a : Erkrankungen der Leber

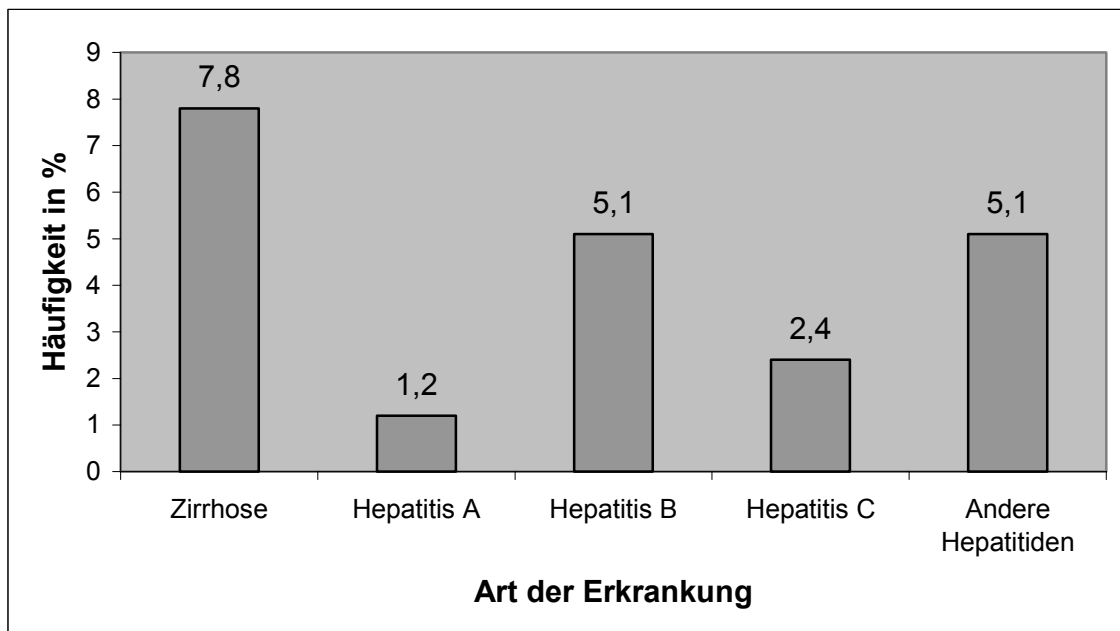


Abb. 4 a: Schematische Darstellung zu Tabelle 7 a

Art der Erkrankungen	Anzahl	
	n	%
Z.n. Lithiasis	121	36,3
Koliken in der Vorgeschichte	100	30
Z.n. Cholezystektomie	87	26,1
Z.n. Cholestase	50	15
Z.n. Cholangitis	22	6,6

Tabelle 7 b : Erkrankungen der Gallenwege

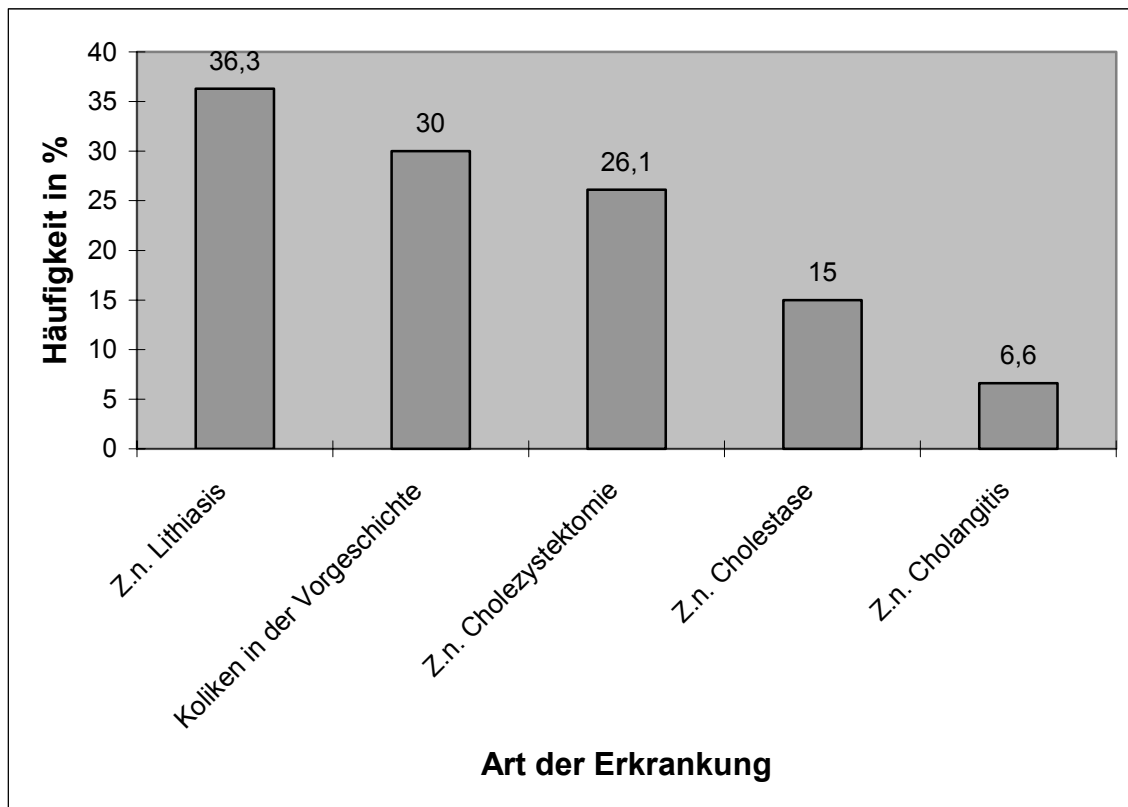


Abb. 4 b: Schematische Darstellung zu Tabelle 7 b

Art der Erkrankungen	Anzahl	
	n	%
exokrine Insuffizienz	106	31,8
chronische Pankreatitis	76	22,8
Z.n. akuter Pankreatitis	34	10,2
Pankreas anulare	2	0,6

Tabelle 7 c : Erkrankungen des Pankreas

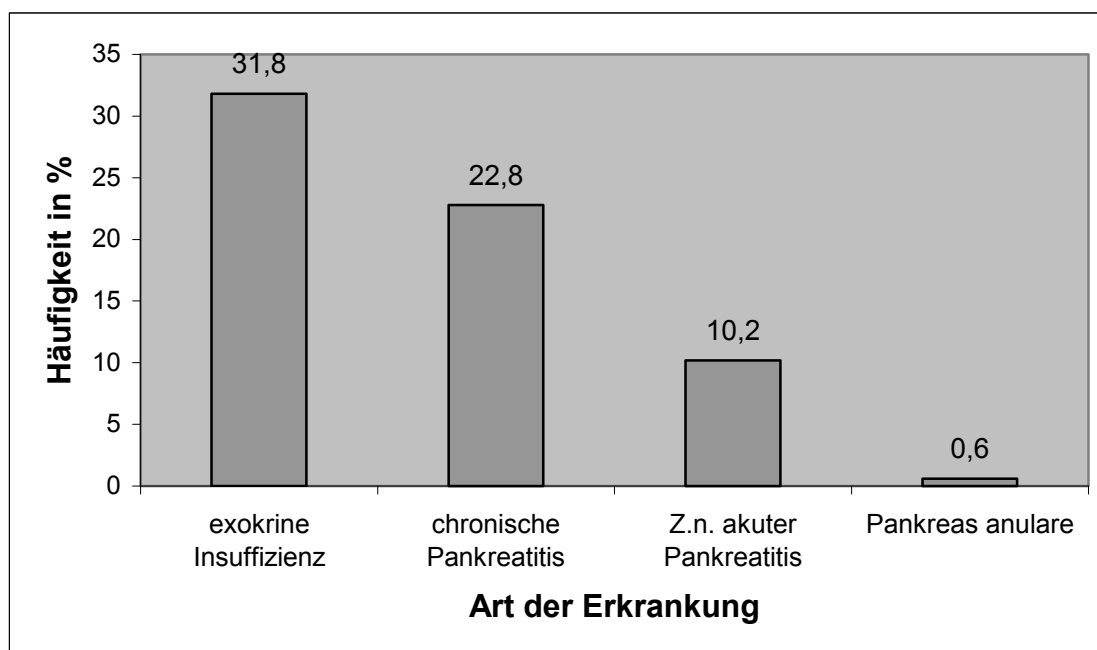


Abb. 4 c: Schematische Darstellung zu Tabelle 7 c

4.1.4 Klinische Symptome und Befunde

Oberbauchbeschwerden in Form von diffusen kolikartigen Schmerzen mit oder ohne Ausstrahlung in den Rücken standen mit 64,6% im Vordergrund der Klinik. Weiterhin traten Übelkeit und Erbrechen (43,2%), Gewichtsverlust (36,6%), Ikterus (26,4%) und Fieber (8,4%) auf (siehe Abb. 5).

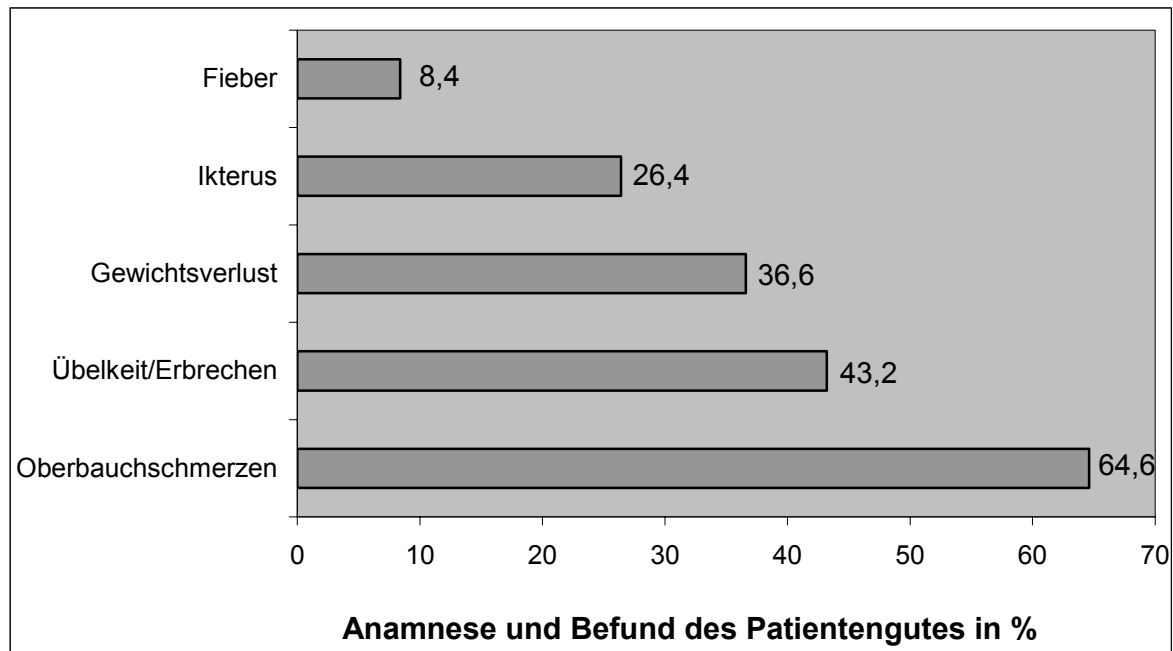


Abb. 5: Anamnese und Befund im Gesamtkollektiv

4.1.5 Art und Häufigkeit der Diagnosen bei der ERCP

Nicht immer war beim gleichen Patienten nur eine Diagnose zugeordnet. Es wurden alle Befunde und Diagnosen berücksichtigt und ausgewertet.

Die am häufigsten gestellten Diagnosen waren die chronische Pankreatitis (63,7%) gefolgt von Papillenstenose (48%), Dilatation des DHC (44,1%) und Papillitis (31,2%). Die Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen sind in Tabelle 8 a-d und Abbildung 6 a-d wiedergegeben, geordnet nach den Organen und Strukturen.

Diagnose	Patienten	
	Anzahl	%
Gallenblasenkonkremente	63	18,9
Negatives Cholecystogramm	49	14,7
Cysticus-Stenose	48	14,4
Negatives Cysticogramm	32	9,6
Cysticus-Dilatation	17	5,1
Cysticolithiasis	6	1,8
Cholecystitis	4	1,2

Tabelle 8 a: Diagnosen Gallenblase und Ductus cysticus

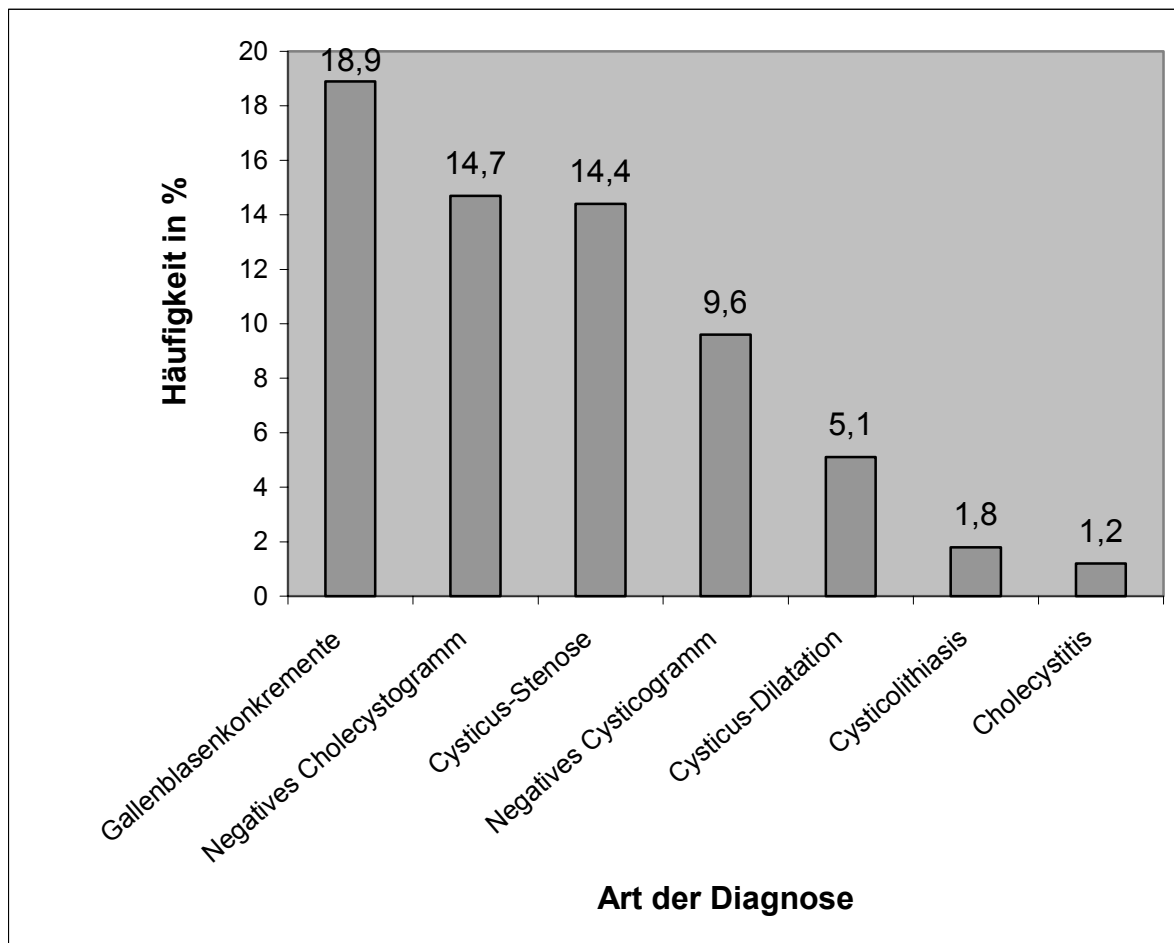


Abb. 6 a: Schematische Darstellung zu Tabelle 8 a

Diagnose	Patienten	
	Anzahl	%
Dilatation	147	44,1
Mikrolithen	60	18,0
Lithiasis	52	15,6
Stenose	44	13,2
Negatives Cholangiogramm	37	11,1
Cholangitis	33	9,9
Neoplasie	9	2,7
Gangabbruch	7	2,1

Tabelle 8 b: Diagnosen Ductus hepatocholedochus

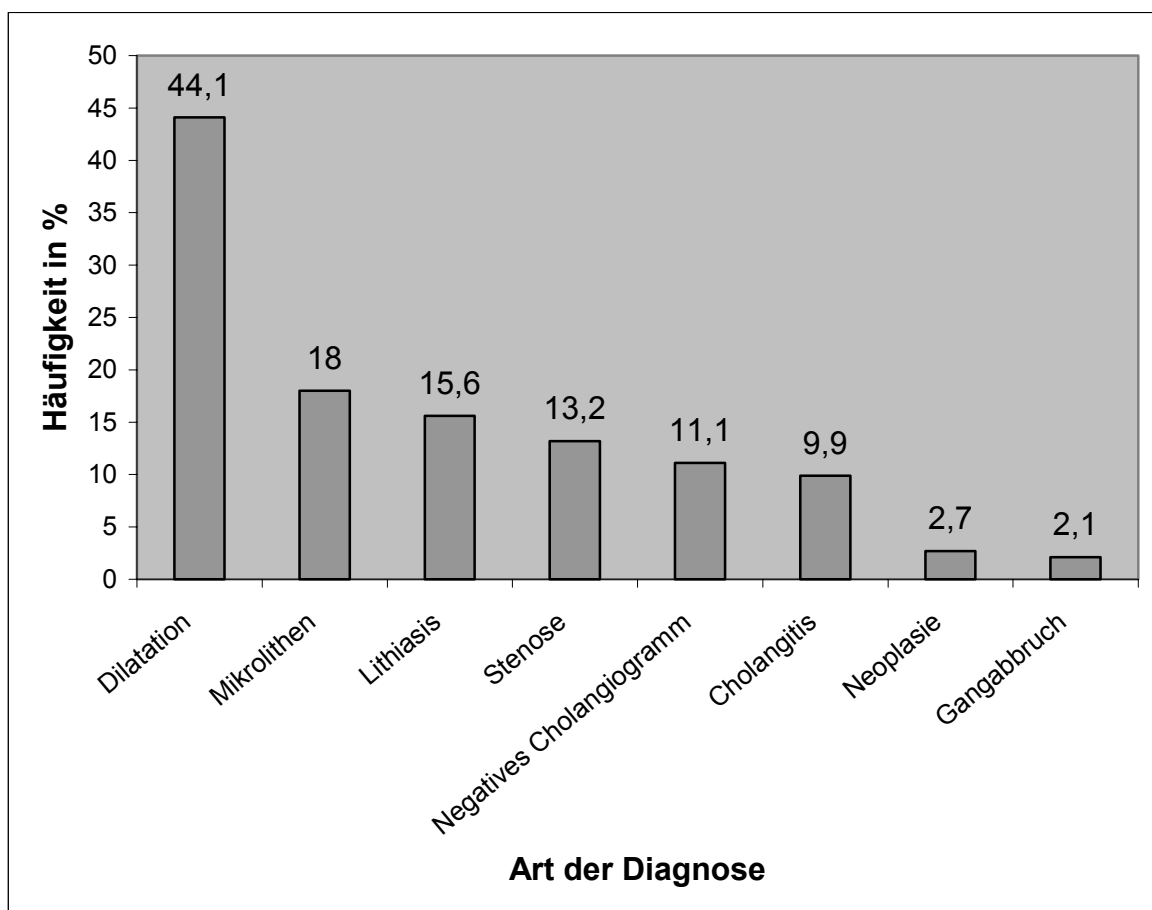


Abb. 6 b: Schematische Darstellung zu Tabelle 8 b

Diagnose	Patienten	
	Anzahl	%
Papillenstenose	160	48
Papillitis	104	31,2
Juxtapapilläres Divertikel	39	11,7
Papillenödem	30	9,0
Clotauflage	3	0,9

Tabelle 8 c: Diagnosen Papilla Vateri

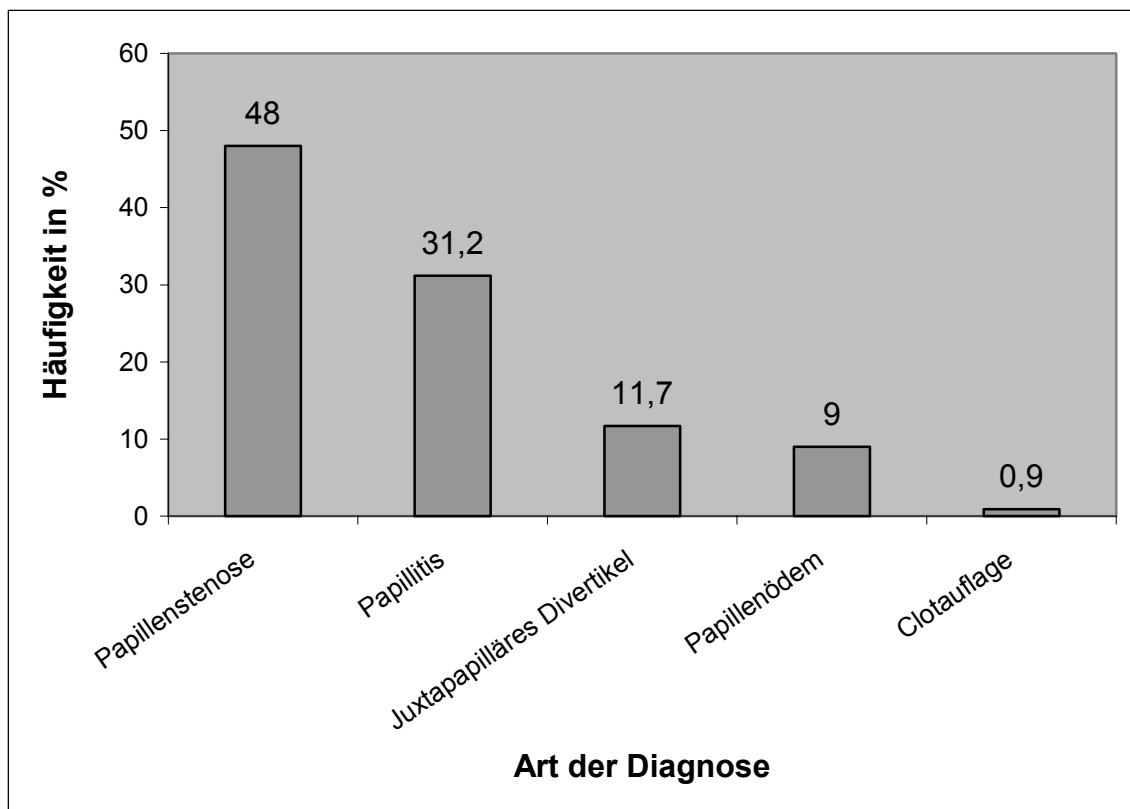


Abb. 6 c: Schematische Darstellung zu Tabelle 8 c

Diagnose	Patienten	
	Anzahl	%
Chronische Pankreatitis	212	63,7
DP-Dilatation	80	24,0
DP-Stenose	54	16,2
Periduktale Fibrose	33	9,9
Pseudozysten	26	7,8
Negatives Pankreatogramm	21	6,3
Akute Pankreatitis	21	6,3
Seitenastpankreatitis	19	5,7
Gangabbruch	17	5,1
Pancreas divisum	16	4,8
Neoplasie	16	4,8
DP-Konkremente	8	2,4

Tabelle 8 d: Diagnosen Pankreas und Ductus pancreaticus

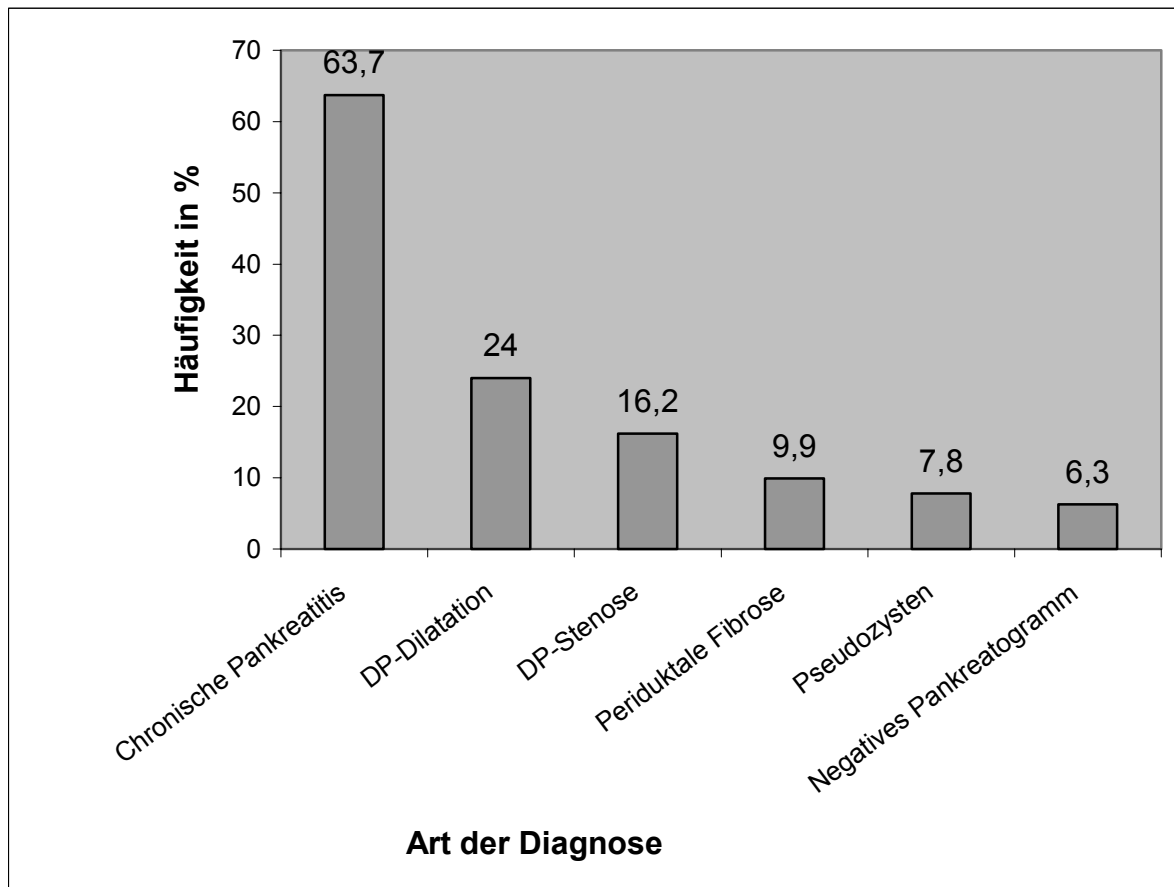


Abb. 6 d: Schematische Darstellung zu Tabelle 8 d

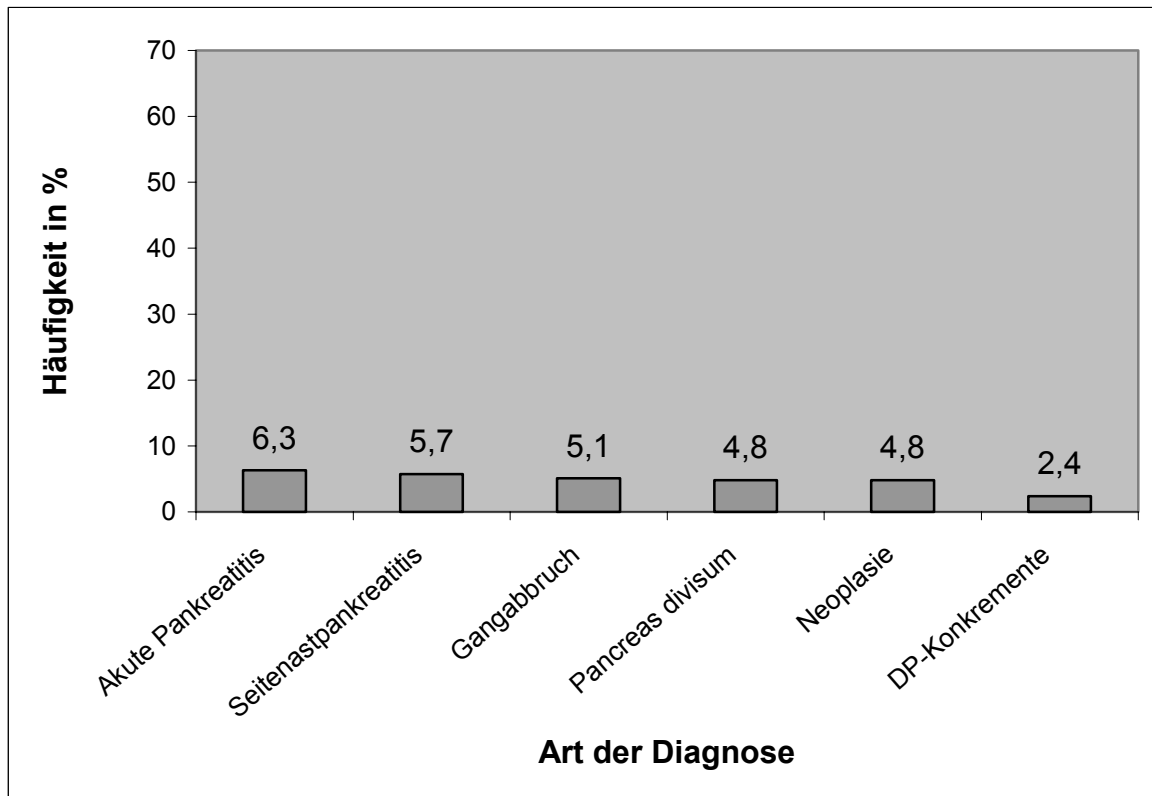


Abb. 6 d: Schematische Darstellung zu Tabelle 8 d (Fortsetzung)

Die Häufigkeit der chronischen Pankreatitis scheint in unserem Kollektiv zu hoch sein, sodass an dieser Stelle epidemiologische Vermutungen zur Erkrankungshäufigkeit nicht angebracht erscheinen. Man kann davon ausgehen, dass eine Universitätsklinik von vorn herein ein ausgewähltes Patientengut betreut und die Überweisungen ebenfalls mit speziellen Indikationen erfolgen. Somit können also keine allgemeinen Aussagen zur Situation in der Bevölkerung der Region gemacht werden. Allerdings fällt auf, dass der in der Regel als *Conditio sine qua non* geforderte Alkoholabusus eher selten eine Rolle spielte.

Die Öffnungsgröße der Vater'schen Papille, des Ductus pancreaticus sowie des Ductus choledochus im Verhältnis zum Katheterdurchmesser wurde ebenfalls beurteilt. Insgesamt war die Papille nur bei 2 Patienten (0,6%) nicht sichtbar. Die Öffnung der Papille war bei 160 Patienten (48,0%) kleiner und bei 171 Patienten (51,4%) größer als der Katheterdurchmesser.

Tabelle 9 fasst zusätzlich die Befunde des Ductus hepatocholedochus und des Ductus pancreaticus zusammen.

	Papillenöffnung	DHC-Öffnung	DP-Öffnung
sichtbar	331 (99,4%)	283 (85,0%)	239 (71,8%)
kleiner als Katheter	160 (48,0%)	194 (58,3%)	186 (55,9%)
größer als Katheter	171 (51,4%)	89 (26,7%)	53 (15,9%)

Tabelle 9: Öffnung der Papille, des DHC und des DP im Gesamtkollektiv

4.2 Untersuchungskomplikationen

4.2.1 Art und Anzahl der Komplikationen und deren Therapie

Bei 333 durchgeführten Untersuchungen wurden insgesamt 29 Komplikationen beobachtet, das entspricht einer Komplikationsrate von 8,7%. Bei einem Patienten wurden zwei Komplikationen gleichzeitig festgestellt.

Bei 19 Patienten kam es zu einer Post-ERCP Pankreatitis. Diese stellt mit 5,7% mit Abstand die am häufigsten registrierte Komplikation dar.

Bei weiteren 6 Patienten (1,8%) konnte die Cholangitis als zweithäufigste Komplikation dokumentiert werden.

In zwei Fällen (0,6%) traten relevante Blutungen auf. Ebensoviel Patienten entwickelten eine retroduodenale Perforation. (siehe Abb. 7)

Komplikationen mit Todesfolge traten bei allen 333 Untersuchungen nicht auf.

Hinsichtlich der Merkmale „Alter“ und „Geschlecht“, Hapatitiden, Diabetes mellitus sowie Alkoholabusus ließ sich kein Zusammenhang zu den aufgetretenen Komplikationen feststellen ($p > 0,05$).

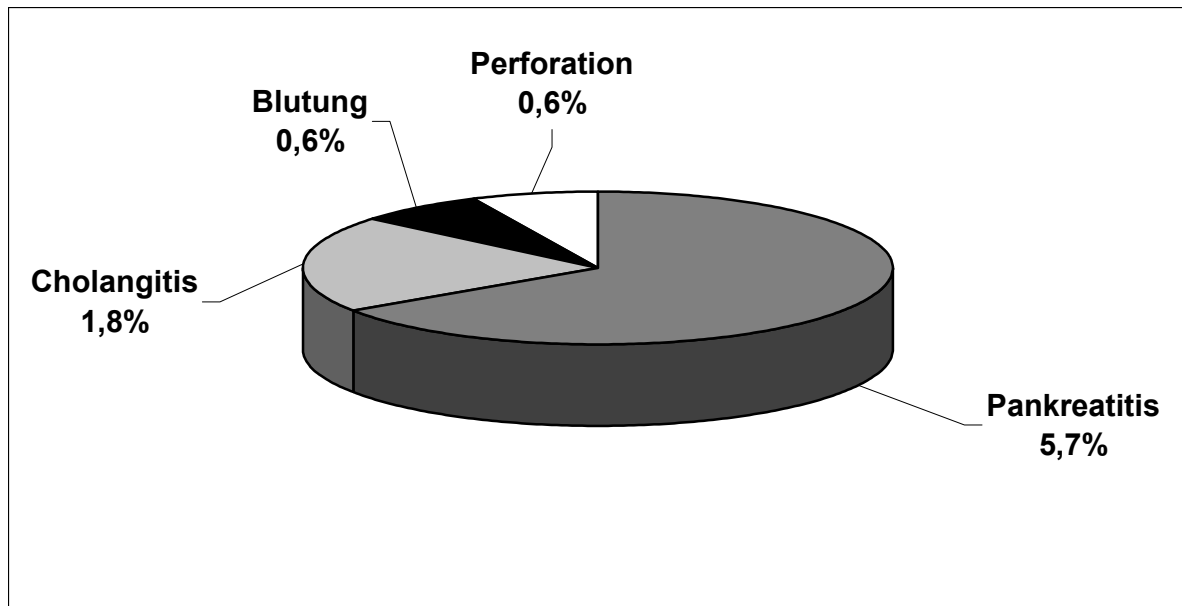


Abb. 7: Untersuchungskomplikationen

4.2.1.1 Pankreatitis und Hyperamylasämie/-lipasämie

4.2.1.1.1 Hyperamylasämie/-lipasämie

Bei 55 Patienten (16,5%) konnten wir einen asymptomatischen Anstieg der Amylase und Lipase beobachten und werteten diesen nicht als eine Pankreatitis aus. Der Anstieg war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger ($p=0,01$) als bei Patienten ohne Leberzirrhose.

Bei den aktuellen Beschwerden war ein Ikterus ebenso statistisch relevant ($p=0,004$). Auch die Art des Eingriffs ($p=0,009$) und die Schnittrichtung ($p=0,02$) bei der Papillotomie stellten sich als signifikante Variablen für Hyperamylasämie und Hyperlipasämie dar. So registrierten wir nach 36,1% der ERP's, 23,5% der Precut-Papillotomien, 15,6% der EPT's, 13,7% der ERCP's und 4,5% der ERC's einen asymptomatischen Anstieg der Amylase und Lipase. Wurde bei der Papillotomie in Richtung Ductus pancreaticus geschnitten, war ein Anstieg deutlich häufiger als in Richtung DHC zu beobachten (30% im Vergleich zu 11,9%). Bei allen anderen Eingriffsarten konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden.

Als relevant konnten wir weiterhin folgende Faktoren ermitteln: negatives Cholangiogramm ($p=0,01$), negatives Pankreatogramm ($p=0,008$), akute Pankreatitis ($p=0,01$), chronische Pankreatitis ($p=0,01$), Konkremente im DP ($p=0,01$),

Pankreaspseudozysten ($p=0,01$), Pankreas divisum ($p=0,004$), Periduktale Fibrose ($p=0,01$), Abbruch des DP ($p=0,009$), Pankreas-Neoplasie ($p=0,01$), Öffnung des DP kleiner als Katheter ($p=0,02$).

4.2.1.1.2 Pankreatitis

Definitionsgemäß trat die Post-ERCP Pankreatitis bei 5,7% der Patienten auf. Bei einem Patienten (0,3%) trat sie zusammen mit einer Cholangitis auf.

14,3% (4/28) der Patienten mit präoperativem Fieber hatten eine Post-ERCP Pankreatitis entwickelt, im Vergleich zu 4,9% (15/305) ohne Fieber. Auch hier spielte die Art des Eingriffs eine Rolle: bei 8,2% der EPT's (12/147), bei 5,9% der Precut-Papillotomien (1/17), bei 4,9% der ERCP's (5/102) und bei 4,5% der ERC's (1/22) trat diese Komplikation auf. Nach allen 36 ERP-Eingriffen war kein einziger Fall zu verzeichnen.

10% der Papillotomien in Richtung DP (3/30) und 7,6% in Richtung DHC (9/117) konnten als Ursache registriert werden.

Bei 8 Pankreatitis-Patienten wurden im Rahmen der Untersuchung Mikrolithen im DHC diagnostiziert (8/60, 13,3%), im Gegensatz zu 10 Patienten (10/231, 4,3%) ohne Mikrolithen.

Die Pankreatitis trat bei 10,3% der Patienten mit endoskopisch gesichertem Divertikel (4/39) auf, im Vergleich zu 5,1% ohne Divertikel (15/293).

Das Risikofaktor „Diabetes mellitus“ verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0,07$). Weitere relevante Parameter waren nicht auffällig.

12 der 19 Post-ERCP Pankreatitiden wurden mit einem zweiten Eingriff und anschließender engmaschiger stationärer Überwachung behandelt. Die restlichen 7 Fälle wurden konservativ behandelt.

4.2.1.2 Cholangitis

Die Komplikation „Cholangitis“ trat insgesamt bei 1,8% der Untersuchungen auf. Am häufigsten wurde zuvor eine ERC (1/22, 4,5%), gefolgt von EPT (4/147, 2,7%) und ERCP (1/102, 1%) durchgeführt. Eine alleinige Darstellung des Pankreasganges mit

anschließender Cholangitis wurde in keinem Fall beobachtet. Auch bei der EPT-Richtung gab es Unterschiede. Bei Papillotomien in Richtung DP (0/30) war im Gegensatz der Papillotomien in Richtung DHC (4/117, 3,4%) kein einziger Fall aufgetreten.

Als statistisch relevant für die Entwicklung einer Cholangitis konnte ein negatives Cholecystogramm ermittelt werden ($p=0,04$). 5,1% der Patienten mit Divertikeln (2/39) entwickelten nach dem Eingriff eine Cholangitis, im Vergleich zu 1,4% ohne Divertikel (4/293).

Bei 5% der Patienten mit Cholangitis (3/60) fanden sich DHC-Mikrolithen, im Gegensatz zu 1,3% ohne Mikrolithen (3/231).

Weitere statistisch relevante Befunde für die Entwicklung einer Cholangitis waren: chronische Pankreatitis ($p=0,02$), Konkreme im DP ($p=0,01$) und Papillitis ($p=0,02$).

5 der Cholangitis-Fälle wurden ausschließlich konservativ (Antibiotika) behandelt. Bei dem Patienten mit gleichzeitiger Pankreatitis wurde eine weitere ERCP durchgeführt.

4.2.1.3 Blutung

Bei 2 Patienten (0,6%) kam es nach dem Eingriff zu relevanten Blutungen. Bei einem Patienten war eine operative Blutstillung indiziert, während beim zweiten Patienten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten ausreichend waren.

Bei beiden Patienten (2/2, 100%) fanden sich folgende Risikofaktoren: exokrine Pankreasinsuffizienz, chronische Pankreatitis, Papillenstenose, endoskopisch sichtbare Papillen-, DHC- und DP-Öffnung, DHC- und DP-Öffnung kleiner als der verwendete Katheter.

Bei beiden Patienten war eine EPT in Richtung DHC durchgeführt worden.

Unabhängig vom Fehlen oder Vorhandensein folgender Merkmale konnten wir ein gleichmäßiges Risiko für das Auftreten einer Blutung beobachten: Cholezystektomie, anamnestische Koliken, Alkoholabusus, Dilatation des D. cysticus, Stenose des D. cysticus, Dilatation des DHC, Mikrolithen im DHC, Seitenastpankreatitis, Papillenödem, Papillitis, Papillenöffnung kleiner oder größer als der verwendete Katheter.

4.2.1.4 Perforation

Eine retroduodenale Perforation trat ebenfalls bei 2 Patienten auf. Der erste Fall war bei einer 69-jährigen Patientin zusammen mit einer Pankreatitis aufgetreten und wurde notfallmäßig chirurgisch versorgt. Den zweiten Fall registrierten wir bei einem 68-jährigen Patienten, bei dem ebenfalls chirurgisch interveniert werden musste.

Bei einem Patienten waren eine Leberzirrhose und chronische Cholangitis bekannt. Bei beiden Patienten wurde zuvor ein juxtapapilläres Divertikel diagnostiziert.

Im ersten Fall entwickelte sich eine Perforation nach einer Precut-Papillotomie und im zweiten nach einer Standard-Papillotomie.

5 Diskussion

Die Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie ist seit ihrer Einführung durch *McCune* 1968 zu einer unbestritten wichtigen Methode in der Diagnostik von pankreatobiliären Erkrankungen geworden und hat sich zunehmend im Laufe der Jahre durch die zusätzlichen endoskopisch-therapeutischen Eingriffe bereichert.

Für die klinische Wertigkeit der ERCP/EPT sind weniger die Anzahl der gelungenen Untersuchungen und die Summe der festgestellten pathologischen Veränderungen als vielmehr die Gesamtzahl der Untersuchungsergebnisse entscheidend, die für die einzuschlagenden Therapie relevante Aussagen erlauben.

Durch retrospektive Untersuchungen zur Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographie und Endoskopischen Papillotomie eines umfangreichen Patientengutes der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden zahlreiche Daten erfasst und miteinander verglichen.

5.1 Erfolgsraten

Die Erfolgsraten für die Durchführung von Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographien werden von zahlreichen Autoren unterschiedlich beziffert. Dies gelang *Hirschowitz* 1962 in 50% der Fälle [124]. *Bilbao* berichtete 1976 über eine 80% Erfolgsquote [9]. Inzwischen liegt die Erfolgsquote durch zunehmende Praxis bei etwa 95% [93]. Zusätzlich dürfte es an der Verbesserung der Technik liegen, so dass im Vergleich zu den Daten unmittelbar nach der Einführung der ERCP über geringere Komplikationsraten berichtet wird. In unserer Abteilung konnten wir 97,3% der Eingriffe erfolgreich durchführen. Dabei ist zu bedenken, dass die Fallzahlen von Studie zu Studie stark schwanken, so waren 96,5% der 1758 Untersuchungen von *Farrell et al.* [35] erfolgreich durchgeführt worden, während es bei *Bilbao* 10435 Untersuchungen waren.

Als Ursachen für erfolglose Eingriffe gelten anatomische Varianten wie das peripapilläre (Duodenal-)Divertikel [6, 81], Duodenalobstruktion und Gastrektomie etc. [66].

Als Duodenaldivertikel wird eine umschriebene, meist sackförmige Ausstülpung der Duodenalwand bezeichnet. Erstmalig beschrieben wurde es von *Chomel* 1710 [76]. Obduktions- und endoskopischen Statistiken zufolge, liegt die Inzidenz zwischen 15% und 22% und nimmt im Alter zu [8, 62, 76]. Diese anatomische Anomalie kommt bei Frauen häufiger als bei Männern vor. Betrachtet man das Überwiegen des weiblichen Geschlechts, so ist anzumerken, dass es sich durch die Geschlechtsverteilung beim Gallensteinleiden um ein vorselektiertes Krankengut handelt [76]. Am häufigsten sind die Duodenaldivertikel in der mediodorsalen juxtapapillären Region lokalisiert, was neben dem hohen Durchschnittsalter (69,5 Jahre) auf eine sekundäre Genese, d.h. durch chronisch rezidivierende Entzündungen, z.B. bei wiederholten Steinabgängen oder Kopfpankreatitiden, hindeuten könnte [76]. Studien haben gezeigt, dass Lithiasis bei Patienten mit juxtapapillärem Divertikel häufiger diagnostiziert wird als bei Patienten ohne Divertikel. Als Erklärung hierfür gilt, dass es bei Trägern juxtapapillärer Divertikel zu Insuffizienz bzw. funktioneller Störung des Sphinkter Oddi kommt [62, 76]. Dies begünstigt die pathologische Keimbesiedlung der Galle. Mikrobiologische Untersuchungen der Galle bei diesen Patienten zeigten eine erhöhte Inzidenz beta-Glukoronidase produzierender Bakterien, die bei der Bildung von Pigmentsteinen ursächlich sein könnten [62, 76].

Liegt ein großes Divertikel vor, so kann der Verlauf des Gallenganges oft derartig bogig verändert sein, dass eine tiefe Kanülierung der Papille erschwert wird. Der veränderte Verlauf des Gangsystems und der Gefäße erhöhen wesentlich das Risiko der therapeutischen ERCP, was sich insbesondere in der höheren Zahl an Perforationen widerspiegelt [8].

Im Giessener Patientenkollektiv war unter den gescheiterten Untersuchungen (9/333) lediglich bei 1 Patienten (1/39) ein Divertikel diagnostiziert worden, im Gegensatz zu 38 Patienten (99,4%), bei denen die Papillensondierung trotz Divertikel erfolgreich war. Auch *Bilbao* kam im Rahmen der eben genannten Studie zu mehr oder weniger ähnlichem Ergebnis, wo in 83% der Fälle, bei denen ein Duodenaldivertikel auffiel, die Papillenintubation erfolgreich war.

Legt man jedoch nicht nur die Papillensondierung als Erfolgskriterium zugrunde, sondern auch die Darstellung des Pankreasganges bei der Endoskopisch Retrograden Pankreatographie (ERP) oder des Ductus hepatocholedochus bei der Endoskopisch Retrograden Cholangiographie (ERC), so ergeben sich zum Teil

niedrigere Erfolgsquoten. Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheit stellten wir bei 6,3% der ERP's und 11,1% der ERC's ein negatives Pankreatogramm bzw. Cholangiogramm fest. Demzufolge sind 93,7% der ERP's und 88,9% der ERC's als erfolgreich einzustufen.

5.2 Untersuchungskomplikationen

Die Angaben für die Komplikationsraten der ERCP schwanken in der Literatur zwischen 3% und 11% [7, 23, 39, 108], die Gesamtkomplikationsrate der hier ausgewerteten Untersuchungen liegt damit mit 8,7% im Durchschnitt der Ergebnisse von nationalen und internationalen Arbeiten.

Abgesehen von der häufig beobachteten Hyperamylasämie/-lipasämie steht die Post-ERCP Pankreatitis unter den Komplikationen auf dem 1. Platz [29, 40, 44]. In der vorliegenden Studie entfiel auf die Post-ERCP Pankreatitis eine Komplikationsrate von 5,7% (19 Fälle). Von einer Pankreatitis sprachen wir, wenn ein deutlicher Anstieg von Serum-Lipase/Amylase, begleitet von Leukozytose, CRP-Anstieg und einer typischen klinischen Schmerzsymptomatik zu verzeichnen war. Zusätzlich wurden die sonographischen und computertomographischen Befunde berücksichtigt.

Auf die Cholangitis entfällt eine Komplikationsrate von 1,8% und bildet daher die zweithäufigste Komplikation. Diese deckt sich weitgehend mit den Zahlen anderer Autoren [23, 41, 66]. Die Diagnose „Cholangitis“ stellten wir anhand der Klinik (Oberbauchschmerzen und Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$) und den pathologischen Laborparametern (CRP, BSG, Leukozyten).

Trotz der Tatsache, dass 44,1% der Eingriffe als EPT und 5,1% als Precut-Papillotomie vorgenommen wurden, war die Papillenblutung lediglich in zwei Fällen (0,6%) beobachtet worden und rangierte somit zusammen mit der Perforation (0,6%) als dritthäufigste Komplikation. Beide Zahlen decken sich ebenfalls gut mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeitsraten [7, 41, 44, 66, 107]. Blutungen traten sogar seltener auf als in anderen Studien detektiert. Die Reihenfolge der Komplikationen „Blutung und Cholangitis“ wird in der Literatur jedoch anders angegeben. So werden Blutungen post ERCP/EPT als zweithäufigste und die Cholangitis als dritthäufigste

Komplikation angegeben [41, 44]. Dies könnte an den unterschiedlichen Fallzahlen sowie Art und Anzahl der Untersuchungen liegen. Bei *Freeman et al.* [41] waren z.B. 2347 Patienten untersucht worden, bei denen ausschließlich Endoskopische Papillotomien/Precutting durchgeführt worden sind.

Die Mortalität der ERCP liegt nach Literaturangaben zwischen 0,3% und 1,7% [23, 35, 79, 96, 103].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden keine tödlichen Komplikationen beobachtet.

Einen Einfluss auf die Komplikationsraten nimmt bei Endoskopiezentren der Anteil an Schwerkranken und Patienten mit komplizierten anatomischen Bedingungen [115].

Mögliche Ursachen für die Entwicklung von Komplikationen und deren begünstigenden Risikofaktoren werden im Folgenden bei den einzelnen Komplikationen diskutiert.

5.2.1 Pankreatitis und Hyperamylasämie/-lipasämie

5.2.1.1 Hyperamylasämie/-lipasämie

Die Häufigkeitsraten der asymptomatischen Hyperamylasämien nach Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographien liegen zwischen 7% [6] und 16,5% [20]. Nach Standard- bzw. Precut-Papillotomien sind sie viel häufiger zu beobachten (bis zu 50% [10]).

Unsere Studie ergab einen nicht pankreatitis-assoziierten Lipase/Amylase-Anstieg in 16,5% der Untersuchungen (55 Patienten). Unter den eingriffsbedingten prädisponierenden Risikofaktoren für die Enzymanstiege konnten wir die Endoskopisch Retrograde Pankreatographie (in 36,1% der Fälle), die Precut-Papillotomie (23,5%), die Endoskopische Papillotomie (15,6%), die Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie (13,7%) und die Endoskopische Retrograde Cholangiographie (4,5%) ermitteln. Wählte der Untersucher bei der Papillotomie die Richtung des Schnittes auf den Ductus pancreaticus, so registrierten wir einen deutlich häufigeren Anstieg als auf den Ductus hepatocholedochus.

Die Ursache für die eben genannten statistischen Unterschiede zwischen der Art und der Schnittrichtung des durchgeführten Eingriffes kann durch die übermäßige Irritation des Pankreasganges erklärt werden. Dies bestätigt sich dadurch, dass bei deutlich mehr als die Hälfte der durchgeführten Eingriffe das Pankreas und/oder seine Strukturen beteiligt waren. Die in der Literatur vorkommenden Angaben bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Eingriff und dem postinterventionellen Enzymanstieg können wir anhand unserer Analyse bestätigen. In der Studie von *LaFerla et al.* [58] wurde beispielsweise bei 75% (n=62) der untersuchten Patienten eine Hyperamylasämie (>300IU/L) nach alleiniger Darstellung des Pankreasganges, unter denen 17 (27,4%) Patienten mit einer Serumamylase von >1,200 IU/L festgestellt. Im Gegensatz dazu waren es lediglich 33% nach einer Cholangiographie.

Unsere Analyse zeigte, dass die Häufigkeitsraten der untersuchungsbedingten Hyperamylasämie nach alleiniger Endoskopisch Retrograden Pankreatographie und Endoskopischer Papillotomie (sowohl nach Standard- als auch Precut-Techniken) nicht stark auseinander weichen. Dies legt den Verdacht nah, dass die alleinige mechanische Irritation der Papillenregion ebenfalls eine wichtige Ursache für die Hyperamylasämie darstellt, wie das injizierte Kontrastmittelvolumen bzw. der Injektionsdruck.

Bei den patienten- bzw. untersucherbedingten Faktoren fanden wir folgende Variablen als statistisch signifikant heraus: negatives Cholangiogramm (p=0,01), negatives Pankreatogramm (p=0,008), akute Pankreatitis (p=0,01), chronische Pankreatitis (p=0,01), Konkremente im DP (p=0,01), Pankreaspseudozysten (p=0,01), Pankreas divisum (p=0,004), Periduktale Fibrose (p=0,01), Abbruch des DP (p=0,009), Pankreas-Neoplasie (p=0,01), Öffnung des DP kleiner als Katheter (p=0,02).

Der Anstieg kann hier durch die zusätzliche Traumatisierung des ohnehin pathologisch-morphologisch veränderten Pankreasgewebes, aber auch der Papille angenommen werden, was mit Zunahme der Abflussbehinderungen verbunden sein könnte. Bei den beiden ersten als Risikofaktoren identifizierten Variablen (negatives Cholangio- und Pankreatogramm) könnte der Enzymanstieg aufgrund

mechanischen (durch das Endoskop) und hydrostatischen (durch das Kontrastmittel) Faktoren bedingt sein.

Sherman [95] sprach in diesem Zusammenhang von der Entstehung eines Papillenödems bzw. Sphinkter-Spasmus, wodurch es über einen Reflux von Duodenal- und Pankreasgangflüssigkeit zu Aktivierung von Pankreasenzymen kommen könnte. Andere Autoren sind der Ansicht, dass das zur Gangdarstellung verwendete Kontrastmittel eine direkt toxisch schädigende Wirkung auf das Pankreasepithel mit konsekutiver Amylaseausschüttung besitzt [104]. Diese Annahme wird jedoch kontrovers diskutiert [107]. Auch die zur Prämedikation eingesetzten Opiate oder ihre Derivate werden für die Enzymerhöhung angeschuldigt: Eine Erklärung dafür liefert die spasmogene Wirkung dieser Substanzen durch Tonuszunahme der glatten Muskulatur des Sphinkters und der damit verbundene Druckanstieg [95].

Mann et al. [64] postulierten eine Assoziation zwischen der Post-ERCP Hyperamylasämie und der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die in der Pathogenese der Pankreatitis eine Rolle spielen. Dies könnte dem Untersucher erlauben, durch Messung von Amylase und Indikatoren für die Leukozytenaktivierung im peripheren Blut das individuelle Risiko einer ERCP-bedingten Pankreasschädigung zu identifizieren.

Warum es in unseren Untersuchungen bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose und präoperativen Ikterus signifikant häufiger zu Hyperamylasämien kam, bleibt unklar. *Tzovaras et al.* [105] beschrieben in ihrer Studie eine höhere Komplikationsrate inklusive der Pankreatitis Post-ERCP bei Patienten mit bestehendem Ikterus und Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (s. Kapitel 2.1.2).

Da in unseren Untersuchungen eine nähere Beschreibung der Ikterus-Ursachen bzw. Lokalisation (prä-, intra- oder posthepatisch) fehlt, kann eine allgemein geltende Feststellung bezüglich des Zusammenhangs zwischen „Ikterus“ und postoperativen Hyperamylasämien nicht getroffen werden. Vielmehr scheint sich hinter dieser Variable und der „Leberzirrhose“ eine Akkumulation anderer Risiken, wie Pankreatolithiasis, Pankreas divisum und möglicherweise auch eine Häufung nicht nachgewiesener funktioneller Störungen, wie die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion zu verbergen. Die klinische Bedeutung von Risikofaktoren kommt daher sehr gut zum Ausdruck, wenn man die Rate jeder Komplikation mit der Anzahl gleichzeitig

vorliegender Risikofaktoren in Bezug setzt. So erhöht sich beispielsweise die Pankreatitisrate mit jedem neuen Risikofaktor um mehr als das Doppelte [80].

5.2.1.2 Pankreatitis

Nach der klinisch irrelevanten Hyperamylasämie steht die Pankreatitis als häufigste Komplikation der Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographie.

Die Angaben der Autoren bezüglich der Häufigkeitsraten bewegen sich zwischen 0,5% [3, 23] und 13,5% [122]. Die Divergenz der Angaben kann einerseits durch die unterschiedlichen Fallzahlen, andererseits durch die fehlende einheitliche und allgemein verbindliche Definition der Post-ERCP Pankreatitis erklärt werden [95]. *Conn* [22] berichtet beispielsweise über eine Morbiditätsrate von 12%, allerdings analysierte er lediglich 25 ERCP's, wo in 3 Fällen eine Post-ERCP Pankreatitis auftrat.

Wie bereits in 2.2.1 besprochen, existieren erhebliche Unterschiede bezüglich der Definition der Post-ERCP Pankreatitis. Von einer Pankreatitis sprachen wir, wenn ein deutlicher Anstieg von Serum-Lipase/Amylase, begleitet von Leukozytose, CRP-Anstieg und einer typischen klinischen Schmerzsymptomatik zu verzeichnen war. Zusätzlich wurden die sonographischen und computertomographischen Befunde in den Entscheidungsprozess miteinbezogen. Unter Berücksichtigung dieser Definition ergab sich bei der Analyse von 333 Untersuchungen an unserem Patientengut eine Post-ERCP Pankreatitis bei 19 Patienten, einer Häufigkeit von 5,7% entsprechend. Dieses Ergebnis liegt somit unter der in der Literatur vorkommenden Durchschnittsrate von 8% [25, 61].

Die oben genannten Faktoren (Papillenödem, Sphinkter-Spasmus, Reflux von Duodenal- und Pankreasgangflüssigkeit) dienen auch als Erklärungsversuche für die Pathogenese der Post-ERCP Pankreatitis [3, 95]. Der Pathomechanismus wurde bereits in 2.2.1.2 beschrieben.

Die klinische Bedeutung der postinterventionellen Pankreatitis liegt zum großen Teil in Ihrem weitgehend unberechenbaren Verlauf. Es ist zum Zeitpunkt der ersten Symptome nicht absehbar, ob sich eine milde und spontan sistierende, oder eine schwerwiegende Pankreatitis mit all ihren Konsequenzen wie Organnekrose,

Multiorganversagen und intensivmedizinischen Therapie entwickelt. Daher muss das Auftreten typischer Symptome (wie abdominelle Schmerzen und Hyperamylasämie) immer ernst genommen werden [80]. Trotz der Tatsache, dass die meisten Pankreatitiden nach ERCP und EPT einen milden bis moderaten Verlauf nehmen, führen sie nicht selten zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes und somit zur Steigerung der Behandlungskosten. Aus diesen Gründen wuchs das Interesse an Prädiktoren für das Eintreten einer akuten Pankreatitis nach ERCP und EPT (s. auch Kapitel 2.2.1).

Nach unserer Analyse waren in 13 der 19 Pankreatitis Fälle Endoskopische Papillotomien als Risikofaktor ermittelt worden (12 Eingriffe als Standard-Papillotomie, 1 Eingriff als Precut-Papillotomie). Wurde bei der Papillotomie in Richtung des Ductus pancreaticus geschnitten, trat die Pankreatitis häufiger auf als in Richtung des Ductus hepatocholedochus. Die Endoskopische Papillotomie als Precutting-Technik wird auch in zahlreichen Studien als Risikofaktor angegeben [7, 41, 42, 61, 66]. Die Schnittrichtung könnte bei der Entwicklung einer Pankreatitis deshalb eine Rolle spielen, weil zusätzlich zum oben erwähnten Pathomechanismus der asymptomatischen Hyperamylasämien die direkte thermische Schädigung des Pankreasganges durch das Papillotom die Schwellung in dieser Region verstärkt, wodurch es zu einer Zunahme des Pankreassaftrückstaus kommen kann. *Freeman et al.* [41] sahen in der Schnittrichtung auf den Pankreasgang bei der Papillotomie jedoch kein höheres Risiko: Sie stellten entgegen den Erwartungen heraus, dass versehentliche Spaltung des Porus papillae in Richtung auf den Pankreasgang nicht mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko verbunden war. Diese Feststellung korrigierten sie jedoch in ihrer prospektiven, multizenter Studie von 2001 [40] (s. Kapitel 2.2.1).

Manche Autoren fassen - anders als in unserer Arbeit - die Endoskopische Papillotomie nicht unter den verursachenden Faktoren zusammen, sondern vielmehr u.a. die Frequenz der Pankreasgangdarstellungen [5, 41, 69].

Weiterhin wurde an unserem Gesamtkollektiv nach Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographien (ERCP) bei 5 Patienten und nach alleiniger Darstellung des Ductus choledochus (ERC) bei 1 Patienten eine postinterventionelle Pankreatitis beobachtet. Nach allen 36 ERP-Eingriffen war kein einziger Fall zu verzeichnen.

Einerseits können diese Unterschiede durch eingriffsbedingte Maßnahmen wie mehr und mit höherem Druck injiziertes Kontrastmittel sowie ausführlichere Abbildung der

Gallen- und Pankreaswege bei der ERC und ERCP im Gegensatz zur ERP erklärt werden [110], andererseits durch die Heterogenität der untersuchten Patientengruppen und die Divergenz der Definitionen von Komplikationen.

Neben dem Injektionsdruck und dem Kontrastmittelvolumen ist auch die Verweildauer der injizierten Substanz von Bedeutung: Die Pankreaszellschädigung ist umso ausgeprägter, je länger das Kontrastmittel im Gang verbleibt. Das wird dadurch bestätigt, dass nach der medikamentösen Beschleunigung der Gangentleerung durch Sekretin keine oder nur minimale oberflächliche Epithelschäden an den Azinuszellen auftreten [104].

Bub et al. [16] untersuchten tierexperimentell die Morphologie des Pankreasgangepithels nach Traumatisierung der Papilla Vateri und dem Einsatz unterschiedlicher Kontrastmittel bei der Endoskopisch Retrograden Pankreatographie bei Katzen. Zehn Minuten nach der Papillentraumatisierung durch wiederholte Intubationen wurden Präparate entnommen und histologisch untersucht. Sie fanden zahlreiche Läsionen an der Oberflächenmembran der Epithelzellen vor. Eine zusätzliche Schädigung des Epithels kann aufgrund des Druckanstiegs bei der ERP resultieren. Eine Obstruktion des pankreatischen Ausflusstraktes kann die Folge sein, die das Risiko der post-interventionellen Pankreatitis erhöht. Dieses Ergebnis bekräftigt die mehrfach in der Literatur erwähnte Feststellung, dass wiederholte Intubationsversuche mit einem höheren Pankreatitisrisiko behaftet sind [40, 58, 107].

Aus diesem Grund sollte der Untersucher bei schwerer Papillensondierung die wiederholten Intubationsversuche oder die Benutzung zusätzlicher Instrumente der Provokation von Komplikationen gegenüberstellen.

Seit der Identifizierung der Kontrastmittel als mögliche Ursache der Post-ERCP Pankreatitis haben zahlreiche Autoren den Effekt verschiedener Kontrastmittel auf die Pankreatitishäufigkeit untersucht [27, 49, 94]. Neue Kontrastmittel mit niedriger Osmolalität (in der Regel nicht ionisch) vermögen die Komplikationsrate zu reduzieren [95]. Bei einer von *Johnson et al.* [49] durchgeführten Studie ließ sich diese Annahme jedoch nicht bestätigen. Sie fanden eher eine Assoziation zwischen dem Untersuchungsverlauf und der Pankreatitisentwicklung.

Laut *Cunliffe et al.* [27] spielt in diesem Zusammenhang die Art des verwendeten Kontrastmittels bei der Häufigkeit der Post-ERCP Pankreatitis und der radiologischen Qualität eine wesentliche Rolle. Sie untersuchten Hexabrix 320 und

Urographin 310. Ersteres zeigte sich in der Bildqualität als besseres und bezüglich der Pankreatitishäufigkeit als sichereres Kontrastmittel.

Zusätzlich spielt die Erfahrung des Untersuchers eine große Rolle [42, 58, 108].

Weitere denkbare prädisponierende Faktoren, die das Risiko der Post-ERCP Pankreatitis erhöhen könnten, stellen patientenbezogene Faktoren dar.

Es wäre vorstellbar, dass bereits bestehende Pankreasschädigung beispielsweise durch eine chronische Pankreatitis, ein Pankreasneoplasma oder akute Pankreatitis in der Anamnese einen besonderen Risikofaktor für die Post-ERCP Pankreatitis darstellen. So fanden *Schmidt et al.* [86] bei ihrer prospektiven Verlaufsstudie heraus, dass eine akute postinterventionelle Pankreatitis signifikant häufiger auftrat, wenn eine chronische Pankreatitis bestand (Komplikationsrate 19,4%) oder Pankreaspseudozysten nachweisbar waren (Komplikationsrate 42,9%, entspricht ca. 11,5fach höherem Risiko).

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie konnte diese Aussage nicht bestätigt werden. Im Falle der chronischen Pankreatitis lässt sich dies dadurch erklären, dass gesundes Pankreasgewebe nur gering vulnerabel ist, während das chronisch stark geschädigte („ausgebranntes“) Pankreas zu einer starken Reaktion nicht mehr in der Lage ist [110].

Als bedeutsam stellten sich in der vorliegenden Arbeit bei den patientenbezogenen Risikofaktoren lediglich zwei Variablen heraus: Mikrolithen im Ductus hepatocholedochus und juxtapapilläres Divertikel. Beide Faktoren könnten die Entstehung der Post-ERCP Pankreatitis insofern begünstigen oder sogar verursachen, da sie zu Abflussbehinderungen und damit bedingten Aufstauung im biliopankreatischen System führen können.

Bezüglich des Lebensalters herrschen unterschiedliche Meinungen. *Freeman et al.* [41] sehen im jüngeren Alter einen unabhängigen Risikofaktor, im Gegensatz zu *Barthet et al.* [7], die in ihren Untersuchungen keinen Unterschied feststellten. Eine Erklärung hierfür existiert bisweilen nicht. Denkbar ist, dass die Aufstauung des Pankreassekretes ausgeprägter ist, da die exokrine Funktion des Pankreas bei jüngeren Patienten höher ist und diese im Alter abnimmt. Andererseits liegt bei jüngeren Patienten auch ein anderes Erkrankungsspektrum vor. So werden beispielsweise Sphinkter-Oddi-Dysfunktionen in diesen Patientengruppen häufiger diagnostiziert [4]. Die vermutete Sphinkter-Oddi-Dysfunktion stellt in zahlreichen

Studien ein hohes Risiko dar, eine Post-ERCP Pankreatitis, insbesondere die schwere Form, zu entwickeln [7, 19, 40, 43, 96]. Die Ursachen der dramatischen Erhöhung der Komplikationsrate sind nicht bekannt. Es wird angenommen, dass die anatomisch bedingten Intubationsschwierigkeiten des Ductus choledochus bei dieser Erkrankung und die häufig mehrfach notwendigen Kontrastmittelinjektionen in den Ductus pancreaticus ursächlich sein können [4].

5.2.2 Cholangitis

Im Gegensatz zu der zweifelhaften Beteiligung von Mikroorganismen in der Entwicklung einer Post-ERCP Pankreatitis [95] ist die Bedeutung pathogener Keime für die Entwicklung einer Cholangitis bzw. einer cholangitischen Sepsis unbestritten [6]. *Kießlich et al.* [55] beobachteten eine zunehmende Rate an Cholangitiden nach ERCP in Abhängigkeit von der Keimdichte im biliären System. Die Infektion des normalerweise sterilen Gallenwegssystems wird durch die Abflussbehinderung erleichtert [55]. Denkbar sind zudem Übertragungen von infektiösem Material wie Blut oder Sekret durch ein kontaminiertes Endoskop von einem Patienten zum nächsten möglich [6, 26]. Auch im Rahmen der Papillenkanülierung könnten Keime aus dem Duodenum in das pankreatobiliäre Gangsystem ascendieren oder mit dem Endoskop verschleppt werden und zur Infektion führen. Die bakterielle Keimbesiedlung wird hauptsächlich durch *E. coli*, *Enterokokken* und *Klebsiellen* verursacht [55].

Letztlich bleibt die Frage jedoch offen, ob nun bereits mit Erregern kontaminierte Gänge oder das Einbringen pathogener Keime durch das Untersuchungsgerät Ursache der sich manifestierenden Cholangitis ist.

Wenn bei den hier analysierten Untersuchungen von einer Cholangitis die Rede war, dann ist das Bild aus Oberbauchschmerzen, Temperaturen von $>38,5^{\circ}\text{C}$ und pathologischen Laborparametern (CRP, BSG, Leukozyten, GGT, AP, Bilirubin) gemeint.

Die Cholangitis wurde nach 1,8% der Untersuchungen beobachtet. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit den Angaben anderer Autoren vergleichen (s. Kapitel 2.2.3).

Bei den eingriffsbedingten Risikofaktoren war eine zuvor durchgeführte Endoskopisch Retrograde Cholangiographie am häufigsten als Ursache ermittelt worden. Die Abhängigkeit zwischen der Entwicklung einer Cholangitis post ERCP und der Kontrastierung des Ductus choledochus bzw. der Manipulation am Gallengang wurde bereits in der Literatur beschrieben [6]. Das lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die häufigsten Post-ERCP Cholangitiden bei Patienten dann auftraten, wenn sich endoskopisch ein pathologisch verändertes Gallengangssystem darstellte. Im Einzelnen waren es: Mikrolithen im Ductus hepatocholedochus, juxtapapilläres Divertikel und Papillitis. Dadurch könnte es zu einem verzögerten Kontrastmittelabfluss kommen, weshalb infolgedessen man von einer höheren Wahrscheinlichkeit ausgehen muss, dass sich eine infektiöse Reaktion entwickeln kann. Diesbezüglich konnte *Bilbao* [9] mit Hilfe von Kulturen zeigen, dass die Galle bereits bei mehr als der Hälfte seiner analysierten Patienten mit Obstruktionen des Gallenganges mit pathogenen Keimen kontaminiert war.

In einer nationalen Studie fiel zudem bei der Analyse von möglichen prädisponierenden Faktoren für eine biliäre Infektion eine signifikant höhere Zahl an Gesamtuntersuchungen bei den Patienten auf, die im Anschluss eine Cholangitis entwickelten, als im Vergleichskollektiv [6].

Warum sich in unserem Kollektiv die chronische Pankreatitis und das Vorhandensein von Konkrementen im Ductus pancreaticus als Risikofaktoren darstellten, bleibt unklar. Im Falle der chronischen Pankreatitis wäre es denkbar, dass es aufgrund der Gewebedestruktionen und Fibrose und der damit bedingten Schrumpfung zu Abflussstörungen von Galle kommen könnte.

Manche Autoren sehen in den Merkmalen Alter und klinischer Zustand der Patienten vor ERCP weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Cholangitis [55].

Nach unserer Analyse konnten wir diese Aussage jedoch nicht bestätigen.

Dass die Schnittrichtung bei der Papillotomie für die Entwicklung einer Cholangitis ebenfalls eine Rolle spielt, wird in der mir vorliegenden Literatur nicht beschrieben: Unsere Studie zeigte, dass nach Papillotomien in Richtung des Ductus pancreaticus (0/30) im Gegensatz der Papillotomien in Richtung des Ductus hepatocholedochus (4/117, 3,4%) kein einziger Cholangitis-Fall aufgetreten war.

Ähnlich wie bei der Post-ERCP Pankreatitis, wo Papillotomien in Schnittrichtung auf den Ductus pancreaticus ein höheres Risiko darstellen, könnte dies als Erklärung des höheren postoperativen Cholangitisrisiko angenommen werden, wenn hierbei in Richtung auf den Ductus choledochus papillotomiert wurde. Der Mechanismus der damit verbundenen Abflussstörungen von Gallenflüssigkeit ähnelt demnach der Behinderung des Pankreassaftabflusses (Trauma des Choledochus → Ödem → biliäre Stase → Infektion).

5.2.3 Blutung

Bei den Untersuchungen dieser Studie stellt die Papillenblutung zusammen mit der Perforation die dritthäufigste Untersuchungskomplikation dar. Sie wurde bei insgesamt 2 Patienten beobachtet, auf sie entfällt damit eine Komplikationsrate von 0,6%.

Aufgrund dieser niedrigen Häufigkeit sollten die im Kapitel 4.2.1.3 beschriebenen Risikofaktoren für eine Blutung nur vorbehaltlich gelten.

In der Literatur wird die Blutungsrate zwischen 1% und 5,5% angegeben [7, 15, 41].

Als untersuchungsbedingter Risikofaktor stellte sich die Endoskopische Papillotomie in Richtung des Ductus hepatocholedochus heraus. Auch in zahlreichen Literaturquellen wurde die EPT als wichtigster Risikofaktor identifiziert [66, 73, 98, 107].

Dass die Schnittrichtung ebenfalls eine Rolle spielt, wurde in der Literatur nicht beschrieben. Da die Vaskularisation in der Sphinkterregion sehr variabel ist [98], ist eine allgemein geltende Aussage in diesem Zusammenhang nur schwer möglich. Mit Hilfe von angiographischen, makroskopischen und histologischen Untersuchungen an Obduktionspräparaten konnten *Stolte et al.* [98] vier Haupttypen der Papillenvaskularisation identifizieren. Die unterschiedlichen Typen sind in Abbildung 8 schematisch wiedergegeben.

Der „Prototyp“ der Papillenvaskularisation besteht aus gleich starkem ventralen und dorsalen Ast, die sich zum Plexus arteriosus papillae vereinigen, und ist in etwa der Hälfte der Patienten vertreten. Dies bedeutet allerdings, dass etwa gleich häufig mit anatomischen Variationen zu rechnen ist. Die Äste entspringen aus der A.

retroduodenalis, die den Ductus choledochus kreuzt [98]. Die Kreuzungsstelle der A. retroduodenalis mit dem Ductus choledochus liegt durchschnittlich 37,5 mm von der Papillenspitze entfernt und ist damit (in der Regel) bei der Papillotomie nicht gefährdet [98]. Sie kann allerdings in der Gefahrenzone der Papillotomie liegen.

Laut den oben genannten Untersuchungen kann jedoch im allgemeinen bei der Durchführung der Papillotomie davon ausgegangen werden, dass bei der Durchschneidung des Papillendaches in einer Länge von 15 mm lediglich sehr kleine Gefäße verletzt werden können.

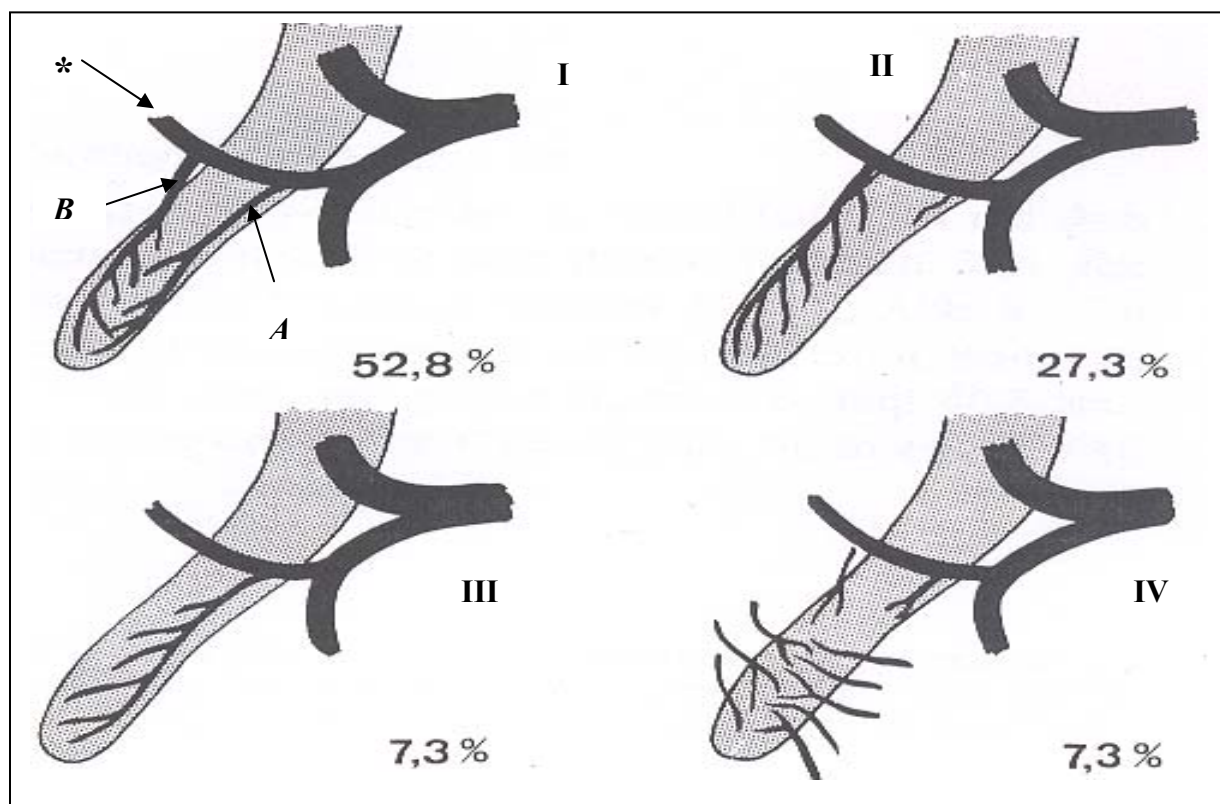


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Vaskularisationstypen der Papilla Vateri (modifiziert nach Stolte et al. [98]). *: A. retroduodenalis; A: ventraler Ast; B: dorsaler Ast.

Aus den Variationen der Gefäßdurchmesser im Papillendach in Abhängigkeit vom arteriellen Versorgungstyp ist die geringste Blutungsgefahr nach Papillotomie bei Versorgung der Papille durch lateral einstrahlende Gefäße (Typ IV in der Abbildung) und die höchste bei Dominanz des dorsalen Astes (Typ II in der Abbildung).

Zusätzlich untersuchten die Autoren das Risiko einer Blutung bei wiederholter Papillotomie und beobachteten eine besonders erhöhte Gefahr einer diffusen Nachblutung, wenn die Patienten im Zeitraum von einer Woche nach dem ersten Eingriff sich eine Repapillotomie unterzogen haben. Das kann an der guten Durchblutung des im Verlauf des Wundheilungsprozesses entstandenen Granulationsgewebes liegen [98]. Abbildung 9 zeigt schematisch die Abhängigkeit der Gefahr einer Repapillotomie-Blutung vom Stadium des Wundheilungsprozesses.

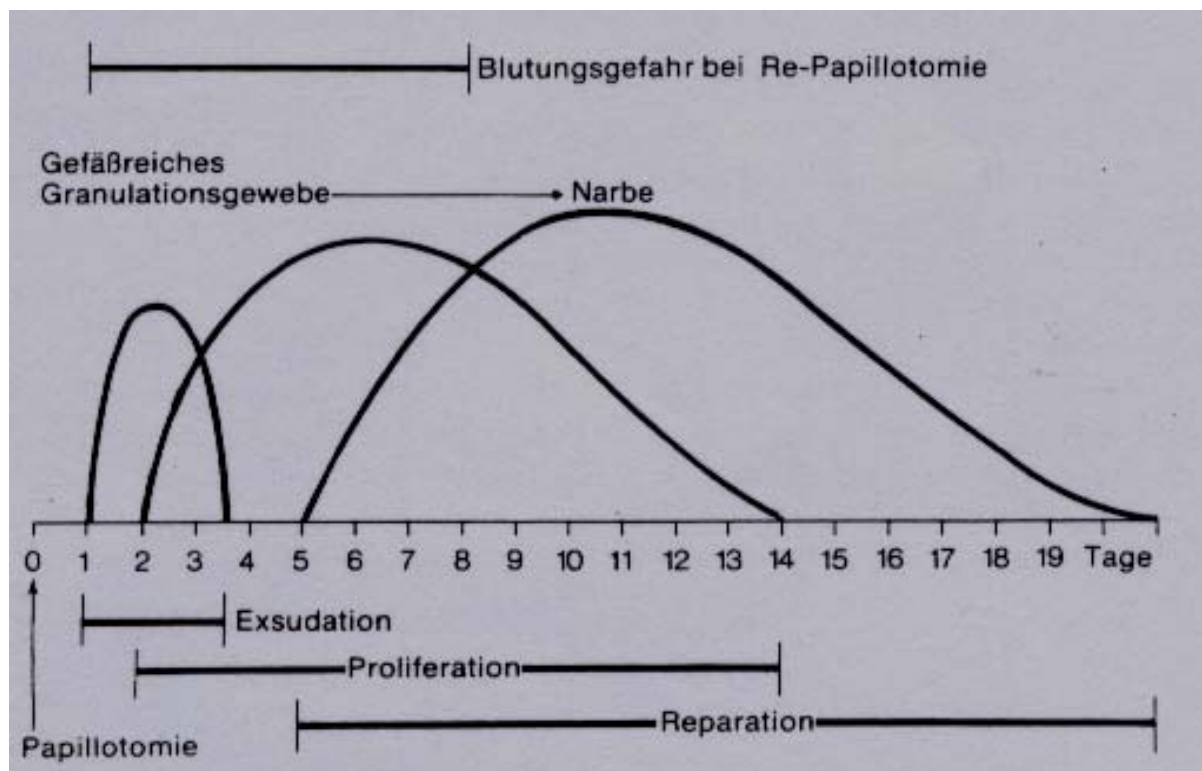


Abb. 9: Schematische Darstellung des Wundheilungsprozesses nach Papillotomie und Blutungsgefahr bei Repapillotomie (nach Stolte et al. [98]).

In unserer Analyse registrierten wir unter den patientenbedingten Risikofaktoren für eine Papillotomieblutung die Papillenstenose sowie eine kleinere DHC- und DP-Öffnung als der verwendete Katheter. *Sherman et al.* [96] beobachteten eine höhere Komplikationsrate, wenn der Ausführungsgang ≤ 5 mm war. Die Ursache dafür liegt womöglich an der Notwendigkeit eines größeren Schnittes, um die Papille intubieren

zu können, wobei das Risiko einer Blutung proportional zur Schnittgröße zunimmt [125]. *Masci et al.* [66] sehen in der Papillenstenose ebenfalls ein Risikofaktor.

Die höhere Inzidenz der Blutung bei bekannter chronischer Pankreatitis und dadurch bedingter Insuffizienz könnte an der besseren Durchblutung des entzündlichen Gewebes liegen. Die Endoskopische Papillotomie gilt jedoch weiterhin als effektives therapeutisches Verfahren in der Behandlung der chronischen Pankreatitis, zumal die postoperativen Papillotomieblutungen bei anderen Indikationen häufiger auftreten [32].

5.2.4 Perforation

Die Inzidenz von ERCP/EPT-assoziierten Perforationen ist sehr niedrig. Sie liegt im Durchschnitt bei 1% [93]. Im Giessener Patientengut trat die Komplikation bei 2 Patienten auf, einer Rate von 0,6% entsprechend. Der wichtigste und meist beschriebene, prädisponierende Risikofaktor zur Entwicklung einer Perforation ist die Papillotomie [7, 33]. In unseren Untersuchungen konnten wir diese Aussage bestätigen, da in beiden Fällen eine Papillotomie durchgeführt wurde. Bei beiden Patienten war eine anatomische Anomalie im Sinne eines retroduodenalen Divertikels bekannt und wird in der Literatur als Risikofaktor eingestuft [8, 33]. Ein Patient litt zusätzlich an Leberzirrhose und chronischer Cholangitis, wobei hier ein Zusammenhang nicht nachvollziehbar ist.

Die geringe Häufigkeit der Perforation hängt sicher mit der zunehmenden Erfahrung, mit der besseren Beurteilbarkeit der adäquaten Schnittlänge und mit dem zunehmenden Einsatz der Lithotripsie bei großen Gallengangsteinen zusammen [91].

Ausblick

Die Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) weist bisher die höchste Detailerkennung bei der Beurteilung morphologischer Veränderungen duktaler Strukturen des biliopankreatischen Systems auf. So war die präoperativ durchgeführte Endoskopisch Retrograde Cholangiographie (ERC) neben der

intraoperativen Cholangiographie während Cholezystektomie bislang als Goldstandard im Rahmen der Diagnostik etabliert und stellte die Grundlage für das therapeutische Splitting bei Vorliegen von Gallengangssteinen dar [71].

Im Vergleich zu konkurrierenden bildgebenden Verfahren zur Darstellung der Gallenwege und des Pankreasganges, wie der magnetresonanz- oder computertomographisch- gestützten Cholangiopankreatographie (MRCP), besitzt die ERCP weiterhin den Vorteil des möglichen gleichzeitigen Einsatzes diagnostischer (z.B. Zytologie- oder Histologie-Gewinnung) und adjuvant therapeutischer (z.B. Papillotomie, Steinextraktion, Stentimplantation) Methoden [111]. Seit der Einführung der MRCP vor ungefähr 10 Jahren entfernt sich das Aufgabengebiet der ERCP vermehrt von diagnostischen hin zu überwiegend therapeutischen Zielen bzw. Fragestellungen [89]. Es stellt sich die Frage, ob in Zukunft die ERCP nur noch für therapeutische Aufgaben genutzt werden wird. Durch unterschiedliche Studien konnte bewiesen werden, dass die MRCP in fast allen diagnostischen Aspekten gleich genaue Ergebnisse wie die ERCP liefern kann [71, 89]. Bezüglich der Diagnose Choledocholithiasis zum Beispiel wird der MRCP eine der ERCP vergleichbare Sensitivität sowie Spezifität beigemessen.

Trotz des verbreiteten Einsatzes der ERCP sind deren eventuellen Risiken nicht zu übersehen. Nachteile der ERCP ergeben sich aus der notwendigen Sedierung der Patienten, weshalb eine engmaschige Überwachung der Vitalparameter erforderlich wird. Schließlich kommt es den Literaturangaben zufolge in 0,5% - 13,5% [3, 23, 122] nach ERCP zu Pankreatitiden aber auch anderen schweren Komplikationen.

Eine MRCP ist demgegenüber ein nichtinvasives Verfahren und unter Berücksichtigung der bekannten Kontraindikationen (wie Herzschrittmacher oder Klaustrophobie [71]) risikofrei. Weitere Vorteile liegen u.a. in dem Wegfall ionisierender Strahlen und dem Verzicht auf potenziell gefährliche Kontrastmittel [71] sowie der Möglichkeit der Parenchymdarstellung [73]. Sie erlaubt als nichtinvasive, komplikationsfreie Untersuchung in vielen Fällen eine vollständige Darstellung dilatierter Gallen- und Pankreasgänge sowie eine korrekte Lokalisation von Gangstenosen und ist auch bei erfolgloser ERCP, zum Beispiel nach Billroth-II-Operation durchführbar und erlaubt im Gegensatz der ERCP immer eine zuverlässige Darstellung prästenotisch dilatierter Gangsysteme [70]. Methodische Grenzen und Nachteile der MRCP ergeben sich allerdings durch das eingeschränkte Auflösungsvermögen und der Fehlinterpretation einer Choledocholithiasis bei

folgenden Befunden [2]: Die rechte Leberarterie kann bei Kreuzung des Gallenganges einen Füllungsdefekt vortäuschen; ein sehr tief abgehender Ductus cysticus kann über eine lange Strecke parallel zum Gallengang verlaufen und so eine Erweiterung implizieren; ein periampulläres Duodenaldivertikel kann zu einer Fehlinterpretation im Bereich des distalen Ductus choledochus führen; darüber hinaus können intraduktale Flüssigkeitsaussparungen durch Luft oder Koagel einem Stein ähneln. Ein weiterer Nachteil der MRCP ist das Fehlen jeglicher therapeutischer Option.

Gegenüber der heute überall verfügbaren Sonographie als Screeningmethode bietet die MRCP in Bezug auf die Diagnostik von morphologischen Veränderungen am Gallengangs- und Pankreassystem Vorteile. Einschränkend muss dabei aber erwähnt werden, dass die MRCP flächendeckend noch immer nicht umfassend mit ausreichender Qualität und niedrigen Kosten zur Verfügung steht. Sie ist sehr teuer und aufwendig und kommt somit auch als Screeningverfahren nicht in Frage. Derzeit gibt es aus diesem Grund auch zu wenig erfahrene Untersucher. Letztlich bringt eine gute Methode nur in der Hand eines geübten und erfahrenen Untersuchers den erwarteten Nutzen für den Patienten. Die MRCP wird somit vorerst nur ausgewählten Patientenfällen vorbehalten bleiben [70].

Die ERCP wird daher ihre Berechtigung in der Endoskopie vor allem in der therapeutischen Zielsetzung behalten.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung von 333 Patienten, die sich zwischen 1997 und 1998 in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen eine ERCP/EPT unterzogen haben, wurden dargestellt. Schwerpunkt der Studie war die Erfassung und Analyse der Komplikationen und ihr Zusammenhang zu bekannten Vorerkrankungen und untersuchungsabhängigen Risiken.

Die Erfolgsrate der Gallengang- und/oder Pankreasgangdarstellungen lag bei 97,3%. Die hohe Erfolgsrate ist am ehesten auf die große Erfahrung der Untersucher zurückzuführen.

Insgesamt traten bei 29 Patienten Komplikationen auf. Das entspricht einer Komplikationsrate von 8,7%. Die am häufigsten zu beobachtende Komplikation stellte mit 5,7% die Post-ERCP Pankreatitis dar, gefolgt von der Cholangitis, auf die eine Häufigkeit von 1,8% entfiel. Die Papillenblutung und die Perforation traten in jeweils 0,6% der Fälle auf und nehmen somit den 3. Platz ein. Komplikationen mit letalem Ausgang wurden nicht registriert.

Asymptomatische Hyperamylasämien wurden bei 16,5% der Untersuchungen nachgewiesen. Als wichtigste Risikofaktoren zur Entwicklung einer Hyperamylasämie konnten wir folgende ermitteln: ERP, Precut-Papillotomie, Schnittrichtung auf den Ductus pancreaticus, akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Konkreme im DP, Pankreaspseudozysten, Pankreas divisum, Periduktales Fibrose, Abbruch des DP, Pankreas-Neoplasie, Öffnung des DP kleiner als der verwendete Katheter.

Eine Pankreatitis entwickelten Patienten nach EPT häufiger als nach ERCP bzw. ERC. Auch hier war die Schnittrichtung von Bedeutung, wo diese Komplikation beim Schneiden in Richtung des Ductus pancreaticus häufiger auftrat als in Richtung des DHC. Bei alleiniger Darstellung des Pankreasganges war kein einziger Fall zu verzeichnen. Nach diesen Beobachtungen ist eine erfolgreiche Sondierung und Darstellung des Pankreasganges keine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung einer Post-ERCP Pankreatitis.

Unter den patientenbezogenen Risikofaktoren fanden wir folgende heraus: präoperatives Fieber, Mikrolithen im DHC und juxtapapilläres Divertikel.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Cholangitis als Untersuchungskomplikation ohne vorherige Kanülierung und Kontrastierung des

Ductus choledochus nicht zu erwarten ist. Eine alleinige ERP oder die Papillotomie in Richtung Ductus pancreaticus wurden ursächlich nicht ermittelt.

Wir konnten ferner folgende Risikofaktoren zur Entwicklung einer Cholangitis herausfinden: negatives Cholecystogramm, Divertikel, DHC-Mikrolithen, chronische Pankreatitis, Konkrementen im DP und Papillitis.

In beiden Fällen wurde die Papillenblutung nach EPT in Richtung DHC beobachtet und folgende Risikofaktoren ermittelt: chronische Pankreatitis, exokrine Pankreasisuffizienz, Papillenstenose, DHC- und DP-Öffnung kleiner als der verwendete Katheter.

Bei beiden Patienten, die eine Perforation als Untersuchungskomplikation entwickelten, wurden die in der Literatur bereits beschriebenen Risikofaktoren beobachtet, nämlich die Endoskopische Papillotomie und das Vorliegen peripapillärer Divertikel.

7 Summary

The aim of our retrospective study was to investigate risk factors for complications emerging from endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic sphincterotomy (EST).

A sample of three hundred thirty-three patients treated with ERCP/EST at the Medizinische Klinik III and Poliklinik between the years 1997 and 1998 were analysed.

Procedures were successful in 97.3%. Success depended on the endoscopist's experience. The occurrence of complications was 8.7% (29 patients): pancreatitis occurred in 5.7% of the patients, Cholangitis in 1.8%, hemorrhage in 0.6% and perforation during EST in 0.6%. None of the patients died. Asymptomatic hyperamylasaemia has been documented in 16,5% of the patients.

Depending on the kind of complication we found the following important risk factors:

a) Hyperamylasaemia: endoscopic pancreatography (ERP), use of pre-cutting technique, diameter of the pancreatic duct, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, biliary stones in the ductus pancreaticus, pancreas divisum, pancreas pseudocysts etc.

b) Pancreatitis (increase of Lipase/Amylase, CRP and leucocytes with the existence of pancreatic-type pain, results of sonography and computer tomography): occurs more often after EST than a ERCP or ERC, diameter of the pancreatic duct, fever before procedure, microlithiasis in the ductus hepatocholedochus, periampullary diverticula.

c) Cholangitis: ERC, EST and ERCP, negative cholecystogramm, periampullary diverticula, microlithiasis in the ductus hepatocholedochus, chronic pancreatitis, biliary stones in the ductus pancreaticus, papillitis.

d) Bleeding: EST and diameter of the choledochus duct, chronic pancreatitis, obstruction of the orifice of the papilla of Vater.

e) Perforation: EST and periampullary diverticula.

8 Literaturverzeichnis

1. Adamek HE, Riemann JF.
Endoskopische Ballondilatation versus endoskopische Sphinkterotomie zur Entfernung von Gallengangssteinen.
Z Gastroenterol 1997; 35: 253-255
2. Adamek HE, Riemann JF.
Gallenwegsdiagnostik mit Kernspintomographie – nicht immer, aber immer öfter!
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 785
3. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K.
Mechanism of pancreatitis caused by ERCP.
Gastrointest Endosc 2002; 55: 50-4
4. Amelsberg A, Fölsch UR.
Komplikationen bei der endoskopischen Papillotomie.
Z Gastroenterol 1997; 35: 1111-1114
5. Andriulli A, Clemente R, Solmi L, Terruzzi V, Suriani R, Sigillito A, Leandro G, Leo P, De Maio G, Perri F.
Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial.
Gastrointest Endosc 2002 Oct; 56(4): 488-95
6. Asbeck N.
Komplikationen bei Endoskopisch Retrograden Cholangiopankreatographien – eine retrospektive Studie -.
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität zu Köln 2002
7. Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, Viviani X, Grimaud JC.
Complications of Endoscopic Sphincterotomy: Results From a Single Tertiary Referral Center.
Endoscopy 2002; 34(12): 991-997

8. Bertullies M, Drossel R, Schulz HJ.
Erschweren juxtapapilläre Duodenaldivertikel die ERCP bei Patienten nach Magenresektion (Billroth II)?
Endoskopie heute 4/1999: 14-16
9. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM.
Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases.
Gastroenterology 1976; 70: 314-320
10. Binmoeller KF, Seifert H, Gerke H, Seitz U, Portis M, Soehendra N.
Papillary roof incision using the Erlangen-type pre-cut papillotome to achieve selective bile duct cannulation.
Gastrointest Endosc 1996; 44: 689-95
11. Blum T, Lankisch PG.
Konservative Therapie der chronischen Pankreatitis.
Z Gastroenterol 2002; 40: 51-54
12. Bordas JM, Toledo-Pimentel V, Llach J, Elena M, Mondelo F, Ginès A, Terés J.
Effects of somatostatin in preventing pancreatitis after Endoscopic pancreatography: results of a randomized study.
Gastrointest Endosc 1998; 47: 230-4
13. Bozkurt T, Butsch B, Lederer PC, Lux G.
Pancreas anulare – Eine kongenitale Anomalie der Bauchspeicheldrüse.
Z Gastroenterol 1990; 28: 392-395
14. Braun UE.
Indikationen und Komplikationen der Endoskopischen Papillotomie.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen 1999
15. Bruins Slot W, Schoeman MN, Disario JA, Wolters F, Tytgat GN, Huibregtse K.
Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications.
Endoscopy 1996 May; 28(4): 334-9
16. Bub H, Bürner W, Riemann JF, Stolte M.
Morphology of the Pancreatic Ductal Epithelium after Traumatization of the Papilla of Vater or Endoscopic Retrograde Pancreatography with Various Contrast Media in Cats.
Scand J Gastroenterol 1983; 18: 581-592

17. Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, Hammar PJ, Issa K, Rosenthal GE.
Effectiveness of ERCP in cholangitis: A community-based study.
Gastrointest Endosc 2000; 52: 484-9
18. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Lu CC, Chang FY, Lee SD.
Early Changes of Serum Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Pancreas 2003 May; 26(4): 375-80
19. Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen MJ.
Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction.
Am J Gastroenterol 1994 Mar; 89(3): 327-33
20. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D.
Post-ERCP Pancreatitis and Hyperamylasemia: Patient-Related and Operative Risk Factors.
Endoscopy 2002; 34(4): 286-292
21. Classen M, Demling L.
Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus.
Dtsch med Wochenschr 1974; 99: 496-7
22. Conn M, Goldenberg A, Concepcion L, Mandeli J.
The effect of ERCP on circulating pancreatic enzymes and pancreatic protease inhibitor.
Am J Gastroenterol 1991; 86(8): 1011-4
23. Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, Cosentino L, Coco C, Magistrelli P, Picciocchi A.
Analysis of complications of endoscopic sphincterotomy for biliary stones in a consecutive series of 546 patients.
Surg Endosc (1997) 11: 129-132
24. Costamagna G, Tringali A, Shah SK, Mutignani M, Zuccalà G, Perri V.
Long-Term Follow-Up of Patients After Endoscopic Sphincterotomy for choledocholithiasis, and Risk Factors for Recurrence.
Endoscopy 2002; 34(4): 273-279

25. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N.
Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus.
Gastrointest Endosc 1991; 37(3): 383-93
26. Cowen AE.
Infection and Endoscopy: Who Infects Whom?
Scand J Gastroenterol 1992; 27 Suppl 192: 91-96
27. Cunliffe WJ, Cobden I, Lavelle MI, Lendrum R, Tait NP, Venables CW.
A randomised, prospective study comparing two contrast media in ERCP.
Endoscopy 1987 Sep; 19(5): 201-2
28. Demling L, Koch H, Rösch W.
Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie – ERCP -.
NE: Demling, Ludwig [Hrsg.]; ERCP
© 1979 by F.K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, Germany
ISBN 3-7945-0645-6
29. Devière J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard M.
Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic Endoscopic retrograde cholangiopancreatography.
Gastroenterology 2001; 120: 498-505
30. Domínguez Fernández E, Suchan KL, Gerke B, Rößner E, Post S, Manegold BC.
Ergebnisse der notfallmäßigen ERCP bei der Behandlung der akuten biliären Pancreatitis.
Zentralbl Chir 2002; 786-790
31. Dumonceau JM, Devière J, Le Moine O, Delhaye M, Vandermeeren M, Baize M, Van Gansbeke D, Cremer M.
Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results.
Gastrointest Endosc 1996; 43: 547-55
32. Ell C, Rabenstein T, Schneider HT, Ruppert T, Nicklas M, Bulling D.
Safety and efficacy of pancreatic sphincterotomy in chronic pancreatitis.
Gastrointest Endosc 1998; 48: 244-9

33. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, Baillie J.
ERCP-Related Perforations: Risk Factors and Management.
Endoscopy 2002; 34(4): 293-298
34. Fadgyas TO.
Diagnostischer Wert verschiedener etablierter und neuer Inflammationsmarker bei einer durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder endoskopische Sphinkterotomie (EST) induzierten Pankreasschädigung.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen 2001
35. Farrell RJ, Mahmud N, Noonan N, Kelleher D, Keeling PW.
Diagnostic and therapeutic ERCP: a large single centre's experience.
Ir Med Sci 2001; 170(3): 176-80
36. Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA.
Sphincter of Oddi Dysfunction: Pancreaticobiliary Sphincterotomy with Pancreatic Stent Placement Has a Lower Rate of Pancreatitis Than Biliary Sphincterotomy Alone.
Endoscopy 2002; 34(4): 280-285
37. Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA.
Therapeutic Biliary Endoscopy.
Endoscopy 2001; 33(1): 31-38
38. François E, Devière J.
Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Endoscopy 2002; 34(11): 882-887
39. Freeman M, Nelson D, Sherman S, Herman M, Haber G, Moore J, Dorshew P, Mackie R, Ryan M, Janidar P, Shaw M, Silverman W, Cumingham J, Man K, Silvis S, Yakshe P, Fennerty M, DiSario J, Lo S, Logan G, Pheley A.
Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective multicenter, 30 day out-come study.
Gastroenterology 1994; 106: 338 (Abstract)
40. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP.
Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study.
Gastrointest Endosc 2001; 54: 425-34

41. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM.
Complications of endoscopic biliary sphincterotomy.
N Engl J Med 1996 Sep 26; 335(13): 909-18
42. Freeman ML.
Adverse outcomes of endoscopic retrograde Cholangiopancreatography.
Rev Gastroenterol Disord 2002 Fall; 2(4): 147-68
43. Friedland S, Soetikno RM, Vandervoot J, Montes H, Tham T, Carr-Locke DL.
Bedside Scoring System to Predict the Risk of Developing Pancreatitis Following ERCP.
Endoscopy 2002; 34(6): 483-488
44. Halme L, Doepel M, von Numers H, Edgren J, Ahonen J.
Complications of diagnostic and therapeutic ERCP.
Ann Chir Gynaecol 1999; 88(2): 127-31
45. Hardt PD, Klör HU.
*Chronische Pankreatitis: Viel häufiger als bisher angenommen?
Beobachtungen und Untersuchungen mit Relevanz für pathophysiologische
und therapeutische Konzepte.*
Schriftliche Mitteilung
46. Harris A, Chong Hen Chan A, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D.
*Meta-Analysis of Antibiotic Prophylaxis in Endoscopic Retrograde
Cholangiopancreatography (ERCP).*
Endoscopy 1999; 718-724
47. Hima HS.
*Role of endoscopic sphincterotomy alone in patients with choledocholithiasis
and cholelithiasis.*
Can J Surg 1996 Jun; 39(3): 225-8
48. Janowitz P, von Moltke A, Weidmann B.
Vorhofflimmern als mögliche Ursache für eine akute Pankreatitis?
Dtsch med Wochenschr 2002; 2669-2672

49. Johnson GK, Geenen JE, Bedford RA, Johanson J, Cass O, Sherman S, Hogan WJ, Ryan M, Silverman W, Edmundowicz S, et al.
A comparison of nonionic versus ionic contrast media: results of a prospective, multicenter study. Midwest Pancreaticobiliary Study Group.
Gastrointest Endosc 1995 Oct; 42(4): 312-6
50. Kawai K, Akasaka Y, Murgkami K et al.
Endoscopic Sphincterotomy of the papilla of Vater.
Gastrointest Endosc 1974; 20: 148
51. Keim V.
Molekulare Pathogenese der Pankreatitis.
Z Gastroenterol 2002; 40: 48-50
52. Kellner H, Zoller WG.
Bringen die frühzeitige ERCP und Papillotomie im Vergleich zur konservativen Therapie Vorteile bei der Behandlung der akuten biliären Pankreatitis?
Z Gastroenterol 1999; 37: 249-251
53. Kiehne K, Fölsch UR.
Akute Pankreatitis. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie.
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1033-1038
54. Kiehne K, Fölsch UR.
Endoskopische Therapie der akuten Pankreatitis.
Z Gastroenterol 2002; 40: 55-57
55. Kießlich R, Holfelder M, Will D, Hahn M, Nafe B, Genitsariotis R, Daniello S, Maeurer M, Jung M.
Interventionelle ERCP bei Patienten mit Cholestase: Häufigkeit und Antibiotikaresistenz der biliären Keimbesiedlung.
Z Gastroenterol 2001; 39: 985-992
56. Kozarek RA, Ball TJ, Petterson DJ, Brandsbur JJ, Traverso LW, Raltz S.
Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: Indications, technique, and analysis of results.
Gastrointest Endosc 1994; 40: 592-8
57. Kozarek RA.
Therapeutic Pancreatic Endoscopy.
Endoscopy 2001; 33(1): 39-45

58. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR.
Hyperamylasaemia and Acute Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Pancreas 1986; Vol. 1, No. 2: 160-163
59. Lankisch PG, Staritz M, Freise J.
Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis.
Z Gastroenterol 1990; 28: 253-258
60. Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, Thöme A, Hjerpe A, Granqvist S, Hansson LO, Tribukait B, Persson B, Broomé U.
Diagnosis of Biliary Strictures in Conjunction with Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, with Special Reference to Patients with Primary Sclerosing Cholangitis.
Endoscopy 2002; 34(11): 909-916
61. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Berardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A.
Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study.
Gastrointest Endosc 1998; 48: 1-10
62. Lotveit T, Skar V, Osnes M.
Juxtapapillary Duodenal Diverticula.
Endoscopy 1998; 20: 175-178
63. Lüthen R, Niederau C.
Pathophysiologie der akuten Pankreatitis.
Z Gastroenterol 1990; 28: 211-221
64. Mann DV, Kalu P, Foulds S, Edwards R, Glazer G.
Neutrophil activation and hyperamylasaemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: potential role for the leukocyte in the pathogenesis of acute pancreatitis.
Endoscopy 2001; 33(5): 448-53
65. Manolakopoulos S, Avgerinos A, Vlachogiannakos J, Armonis A, Viazis N, Papadimitriou N, Mathou N, Stefanidis G, Rekoumis G, Vienna E, Tzourmakliotis D, Raptis SA.
Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A multicenter randomized controlled trial.
Gastrointest Endosc 2002; 55: 470-5

66. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA.
Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study.
Am J Gastroenterol 2001; 96(2): 417-23
67. McCune WS, Shorb PE, Moschowitz H.
Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report.
Ann. Surg. 1968; 167: 752
68. Mergener K, Kozarek RA.
Therapeutic Pancreatic Endoscopy.
Endoscopy 2003; 35(2): 48-54
69. Moreto M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramirez K, Urcelay R, Baranda A.
Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized double-blind trial.
Gastrointest Endosc 2003; 57(1): 1-7
70. Müller A.
Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg – eine retrospektive Analyse der Jahre 1987-1996.
Dissertation 2003
71. Mussack T, Ladurner R, Rock C, Trupka A, Gross M.
Stellenwert der Magnetresonanz-Cholangiographie in der rationellen Diagnostik der Choledocholithiasis.
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 786-790
72. Oelckers M, Wurbs D.
Einsatz der ERCP bei Pankreaserkrankungen.
Z Gastroenterol 1992; 30: 379-384
73. Ponchon T, Pilleul F.
Diagnostic ERCP.
Endoscopy 2002; 34(1): 29-42
74. Poon RT, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST.
Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial.
Gastrointest Endosc 1999; 49: 593-8

75. Prat F, Edery J, Meduri B, Chiche R, Ayoun C, Bodart M, Grange D, Loison F, Nedelec P, Sbailidrisi MS, Valverde A, Vergeau B.
Early EUS of the bile duct before endoscopic sphincterotomy for acute biliary pancreatitis.
Gastrointest Endosc 2001; 54: 724-9
76. Psathakis D, Kraus M, Kujath P, Müller G, Bürk C, Bruch HP.
ERC(P) und duodenale Divertikel.
Endoskopie heute 4/1995: 294-298
77. Rabenstein T, Roggenbuck S, Framke B, Martus P, Fischer B, Nusko G, Muehldorfer S, Hochberger J, Ell C, Hahn EG, Schneider HT.
Complications of endoscopic sphincterotomy: Can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP?
Gastrointest Endosc 2002; 55: 476-83
78. Rabenstein T, Ruppert T, Hahn EG, Ell C.
Nutzen und Risiko von Vorschneidetechniken an der Papilla Vateri.
Endoskopie heute 4/1995: 285-293
79. Rabenstein T, Ruppert T, Schneider HT, Hahn EG, Ell C.
Benefits and risks of needle-knife papillotomy.
Gastrointest Endosc 1997; 46(3): 207-11
80. Rabenstein T.
Endoskopische Sphinkterotomie: Risikofaktoren für Komplikationen nach therapeutischer Spaltung der Papilla Vateri.
Habilitationsschrift 2002, Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
81. Rajnakova A, Goh PM, Ngoi SS, Lim SG.
ERCP in patients with periampullary diverticulum.
Hepatogastroenterology 2003 May-Jun; 50(51): 625-8
82. Raty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I.
Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics.
J Gastrointest Surg. 2001 Jul-Aug; 54(4): 339-45

83. Robert H. Hawes, MD.
Comparison of diagnostic modalities: EUS, ERCP, and fluid analysis.
Gastrointest Endosc 1999; 49: 74-76

84. Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Ell C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdzarra V, Soehendra N.
Endoscopic Treatment of Chronic Pancreatitis: A Multicenter Study of 1000 Patients with Long-Term Follow-Up.
Endoscopy 2002; 34(10): 765-771

85. Sauerbruch T.
Das Gallensteinleiden: Pathogenese und Therapie.
Z Gastroenterol 2002; 40: 27-28

86. Schmidt H, Drossel R, Huschner W, Reitzig P, Schulz HJ.
Risiken und Komplikationen der endoskopischen Papillotomie – Ergebnisse einer prospektiven Studie.
Endoskopie heute 4/2001: 163-173

87. Schmitz V, Schumacher G, Weidmann H, Neuhaus P.
Leitsymptom Dysphagie: Darstellung eines seltenen Verlaufs chronischer Pankreatitis mit Pseudozystenbildung.
Z Gastroenterol 2000; 38: 255-258

88. Schoenemann J, Haberkorn-Butendeich J.
Pneumoperikard sowie retroperitoneales und Skrotalemphysem nach endoskopischer Papillotomie.
Z Gastroenterol 2000; 38: 45-47

89. Schöfl R.
Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Endoscopy 2001; 33(2): 147-153

90. Schwarz M, Isenmann R, Beger HG.
Stenting bei chronischer Pankreatitis – Fehler und Limitationen.
Z Gastroenterol 2000; 38: 367-374

91. Seifert E, Schulte F, Chalybäus C.
Quo vadis endoskopische Sphinkterotomie? Eine vergleichende Studie aus 1974-1980 und 1981-1986 in der Bundesrepublik.
Z Gastroenterol 1989; 27: 77-82
92. Seifert E.
Einsatz der ERCP bei der Cholelithiasis.
Z Gastroenterol 1992; 30: 571-572
93. Shah SK, Mutignani M, Costamagna G.
Therapeutic Biliary Endoscopy.
Endoscopy 2002; 34(1): 43-53
94. Sherman S, Hawes RH, Rathgeber SW, Uzer MF, Smith MT, Khusro QE, Silverman WB, Earle DT, Lehman GA.
Post-ERCP Pancreatitis: randomized, prospective study comparing a low- and high-osmolality contrast agent.
Gastrointest Endosc 1994; 40: 422-7
95. Sherman S, Lehman GA.
ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis.
Pancreas 1991; 6(3): 350-67
96. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA.
Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile duct.
Gastroenterology 1991; 101(4): 1068-75
97. Siegel JH, Ben Zvi JS, Pullano W, Cooperman A.
Effectiveness of endoscopic drainage for pancreas divisum: Endoscopic and surgical results in 31 patients.
Endoscopy 1990; 22: 129-33
98. Stolte M, Wießner V, Schaffner O, Koch H.
Vaskularisation der Papilla Vateri und Blutungsgefahr bei der Papillotomie.
Leber Magen Darm 10, Nr. 6 (1980), 293-301
99. Teich N, Keim V.
Pankreas-Stellatumzellen und chronische alkoholische Pankreatitis.
Z Gastroenterol 2001; 39: 1-2

100. Teschke R.
Hohe Koinzidenzrate von chronischer Pankreatitis und Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus?
Z Gastroenterol 21 (1983): 533-535
101. Testoni PA.
Why the Incidence of Post-ERCP Pancreatitis Varies Considerably? Factors Affecting the Diagnosis and the Incidence of This Complication.
JOP. J Pancreas (Online) 2002; 3(6): 195-201
102. Thongbhouesre PM.
Akute biliäre Pankreatitis – Korrelation zwischen Schweregrad und dem Zeitpunkt der endoskopischen Papillotomie.
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau 2000
103. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M.
Severe and Fatal Complications After Diagnostic and therapeutic ERCP: A Prospective Series of Claims to Insurance Covering Public Hospitals.
Endoscopy 1999; 31(2): 125-130
104. Tympner F, Rosch W.
Effect of secretin and gabexate-mesilate (synthetic protease inhibitor) on serum amylase level after ERCP.
Z Gastroenterol 1982; 20(11): 688-93
105. Tzovaras G, Shukla P, Kow L, Mounkley D, Wilson T, Toouli J.
What are the risks of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography?
Aust N Z J Surg 2000 Nov; 70(11): 778-82
106. Van den Hazel SJ, Wolfhagen FHJ, van Buuren HR, van de Meeberg PC, van Leeuwen DJ.
Prospective Risk Assessment of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis.
Endoscopy 2000; 32(10): 779-782
107. Vandervoot J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL.
Risk factors for complications after performance of ERCP.
Gastrointest Endosc 2002; 56(5): 652-6

108. Vavrecka A, Jancula L, Novotny I, Minarik P.
Endoscopic therapy of biliary diseases.
Bratisl Lek Listy 1994; 95(9): 421-4
109. Venu RP, Brown RD, Halline AG.
The Role of endoscopic retrograde Cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis.
J Clin Gastroenterol 2002 May-Jun; 34(5): 560-8
110. Weber H-P.
Untersuchung zur endoskopisch-retrograd cholangio-pankreatisch (ERCP) induzierten Pankreasschädigung.
Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen 1995
111. Wehrmann T, Martchenko K, Menke D, Lange P, Stergiou N.
Klinischer Stellenwert des intraduktalen Ultraschalls zur Klärung unklarer ERCP-Befunde.
Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 863-869
112. Wehrmann T, Schmitt TH, Arndt A, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H.
Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction.
Aliment Pharmacol Ther 2000 Nov; 14(11): 1469-77
113. Weickert U, Mühlen E, Janssen J, Johanns W, Greiner L.
Erweiterung von Pankreasgangstenosen mittels Ringkoagulator – erste Erfahrungen.
Z Gastroenterol 2000; 38: 165-168
114. Weiner GR, Geenen JE, Hogan WJ, Catalano MF.
Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis.
Gastrointest Endosc 1995; 42: 579-83
115. Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Besseckert H.
Erfolgs- und Komplikationsraten der diagnostischen und der therapeutischen endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie – eine prospektive Studie.
Z Gastroenterol 1999; 37: 707-713
116. Kaw M, Singh S.
Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels ERCP-induced pancreatitis.
Gastrointest Endosc 2001; 54: 435-40

117. Makwane UK, Kumar N, Nanda R, Vij JC, Sarin SK, Amand BS.
Role of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) in patients with post-cholecystectomy problems.
Indian J Gastroenterol 1987; 6: 11-13
118. Kahle M, Lippert J, Martin P.
Langzeitbeatmung mit PEEP – eine Gefahr für die Bauchspeicheldrüse?
in Häring R. (Hrsg.): Risiko in der Chirurgie Analyse und Kalkulation.
Berlin, New York: W. deGruyter 1988
119. Sarles H.
Definition and classification of pancreatitis.
Pancreas 1991; 6: 4
120. Hall RI, Ingoldby CJH, Denyer ME.
Periampullary diverticula predispose to primary rather than secondary stones in the common bile duct.
Endoscopy 1990; 22: 127-128
121. Secknus R, Mössner J.
Incidenz- und Prävalenzänderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland.
Chirurg 2000 Mar; 71: 249-252
122. Rupp H, Amon R, Ettl W, Classen M, Demling L.
Acute pancreatitis after endoscopic radiological pancreaticography.
In: H. Lindner (Ed.): Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie, Witzstrock. Baden-Baden 1977
123. Gulliver DJ, Cotton PB, Ballace J.
Anatomic variants and artifacts in ERCP interpretation.
Am J Roentg 1991; 156: 975-980
124. Hirschowitz BJ.
Gastroduodenal endoscopy with the fiberscope.
Bull. gastrointest. endosc. 1962; 2
125. Birns MT.
Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: General Considerations and the Role of the Radiologist.
In: Arnold C (Hrsg.): Radiology of the Liver Biliary Tract, Pancreas and Spleen. Goldens Diagnostic Radiology, 1991

9 Anhang

Übersicht der erhobenen Parameter:

Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe
------------	-------	---------	-------

bekannte Vorerkrankungen				
<u>Leber</u>	<u>Gallenwege/Gallenblase</u>	<u>Pankreas</u>	<u>Diabetes</u>	<u>Alkoholabusus</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Zirrhose - Hepatitis A – C - andere Hepatitiden 	<ul style="list-style-type: none"> - Ektomie - Koliken - Cholecystitis - Cholangitis - Lithiasis 	<ul style="list-style-type: none"> - Akute P. - Chronische P. - exok. Insuffizienz - Neoplasie - Pankreas anulare 		

P. = Pankreatitis; exok. Insuffizienz = exokrine Insuffizienz

Aktuelle Anamnese				
Gewichtsverlust	OB-Beschwerden	Fieber	Übelkeit/Erbrechen	Ikterus

OB-Beschwerden = Oberbauchbeschwerden

Eingriffsart	Schnitttrichtung (falls EPT)
--------------	------------------------------

Befunde	Labor	Schmerzen nach dem Eingriff	Komplikationen	- Anzahl ERCP's gesamt; - Anzahl ERCP's mit Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> - ERCP - Sonographie - CT 	<ul style="list-style-type: none"> - Leukozyten - Hb - CRP - Lipase/Amylase - GOT - GPT - AP - GGT - Bilirubin 		<ul style="list-style-type: none"> - Pankreatitis - Cholangitis - Blutung - Perforation 	

10 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Bretzel, Leiter der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen, danke ich für die Erlaubnis, die vorliegende Studie in seiner Klinik anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. Klör danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie Herrn Dr. med. Hardt für seine engagierte Betreuung und inhaltliche Anregungen.

Für die maßgebliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung bedanke ich mich beim Herrn Wolfgang Pabst, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Menschen meines privaten Umfeldes bedanken, insbesondere meiner Frau Dipl.-Biol. Lamia Ait-Hsiko, Herrn Dr. med. Andreas Ratajczak und Herrn Alexander Kartmann M.A., die mich in Wort und Tat bei dieser Arbeit unterstützten.

Ich möchte mich ebenfalls bei meinen Eltern und der Friedrich-Ebert-Stiftung bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

12 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Al Jaar
Vorname: Farid
Geburtsdatum: 16.06.1975
Geburtsort: Beer-Sheva, Israel
Staatsangehörigkeit: israelisch
Familienstand: verheiratet
Wohnort: Alte Heerstr. 38, 35440 Linden
E-Mail: aljaar@web.de

SCHULAUSBILDUNG:

1981 - 1987: Rahat B Grundschule
1987 - 1990: Rahat B Mittelschule
1990 - 1993: Rahat High School, Abschluss: Abitur
(Notendurchschnitt: 1,9)
08.1994 - 07.1995: Deutschkurs in Frankfurt und an der Philipps-Universität
Marburg

HOCHSCHULAUSBILDUNG:

WS 1995/96: Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität
Marburg
SS 1996: Hochschulwechsel und Immatrikulation im Fach
Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
03.09.1998: Ärztliche Vorprüfung
SS 1999 – WS 2003: Erhalt eines Stipendiums von der Friedrich-Ebert-Stiftung
für besondere universitäre und gesellschaftspolitische
Leistungen
23.03.2000: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.04.2002: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002 – 03/2003: Praktisches Jahr JLU-Gießen
07.05.2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Gesamtnote: gut)

Seit Juli 2003: Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin an den Hochtaunuskliniken gGmbH Bad Homburg

SPRACHEN:

- Arabisch: Sehr gut in Wort und Schrift
- Hebräisch: Sehr gut in Wort und Schrift
- Deutsch: Sehr gut in Wort und Schrift
- Englisch: Gut in Wort und Schrift